

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (bħala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

Sustanzi mhux attivi: Kull pillola fiha 25 mg lactose monohydrate u 24.5 mg wheat starch.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola bajda, konvessa miż-żewġ naħat, b'għamla ovali miksija b'rita stampata b' "LCI" fuq naħa u "NVR" fuq l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Għall-kura ta' pressjoni għolja naturali f'adulti.

Sprimeo HCT huwa indikat f'pazjenti li jkollhom pressjoni tad-demmi li ma tkunx qed tiġi ikkontrollata sew b'aliskiren jew hydrochlorothiazide użati waħidhom.

Sprimeo HCT huwa indikat bħala terapija ta' sostituzzjoni f'pazjenti li jkunu kontrollati sew b'aliskiren u hydrochlorothiazide, mogħtija flimkien, bl-istess livell ta' doża tat-taħlita.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża irrikmandata ta' Sprimeo HCT hija pillola waħda kuljum. Sprimeo HCT għandu jittiehed ma' iklja hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-gurnata. Il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Sprimeo HCT.

L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgha u l-akbar effett ġeneralment jidher fi żmien 4 ġimghat.

Pożoloġija f'pazjenti li ma jkunux ikkontrollati sew b'monoterapija ta' aliskiren jew hydrochlorothiazide

Jista' jkun irrikmandat li d-doża taż-żewġ komponenti individwali tiġi miżjuda bil-mod b'mod individwali qabel ma' jkunu maqluba għat-taħlita fissa. Meta jkun xieraq fis-sens kliniku, bidla diretta mill-monoterapija għat-taħlita fissa tista' tiġi ikkunsidrata.

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg jista' jingħata f'pazjenti li jkollhom il-pressjoni tad-demmi li ma tkunx ikkontrollata kif jixraq b'aliskiren 150 mg jew hydrochlorothiazide 12.5 mg waħidhom.

Jekk il-pressjoni tibqa' ma tkunx ikkontrollata wara 2-4 ġimghat ta' kura, d-doża tista' tiġi titrata sa massimu ta' Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kuljum. Id-dożar għandu jkun individwalizzat u aġġustat skond ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Požologija bhala terapija ta' sostituzzjoni

Għall-konvenjenza, pazjenti li jkunu qed jirċievu aliskiren u hydrochlorothiazide minn pilloli separati jistgħu jinqalbu għall-pillola ta' tahlita fissa ta' Sprimeo HCT li fiha l-istess dozi tal-komponenti.

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT huwa kontra-indikat għall-użu f'pazjenti b'nuqqas ta' produzzjoni ta' awrina u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) < 30 ml/min/1.73 m²). L-użu konkomitanti ta' Sprimeo HCT ma' imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) jew impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Mhux mehtieg li jkun hemm aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif għal moderat (ara sezzjoni 5.2). Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Pazjenti anzjani (minn 65 sena 'l fuq)

Id-doża inizjali ta' aliskiren irrakkomandata għal pazjenti anzjani hi ta' 150 mg. Ma dehritx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pessjoni tad-demmi meta d-doża żdiedet għal 300 mg fil-bieċa l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Pazjenti pedjatriċi

Sprimeo HCT mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena peress li m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1), jew għal xi derivati oħrajn ta' sulphonamide.
- Storja ta' angjoedima b'aliskiren.
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Anuriġa.
- Indeboliment renali sever (GFR < 30 ml/min/1.73 m²).
- Ipokaliġmja refrattorja, iponatrimija, iperkalċimja u iperuriċemija sintomatika.
- Indeboliment epatiku sever.
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (eż. quinidine), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Kienu rrappurtati pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalemija u bidliet fil-funzjoni renali (inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi) f'individwi suxxettibbli, speċjalment meta ġew ikkombinati prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone permezz tal-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) mhuwiex rakkomandat.

L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Insuffiċjenza tal-qalb

Aliskiren għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva serja (klassi funzjonali III-IV tal-Assoċjazzjoni Tal-Qalb ta' New York (NYHA)). Sprimeo HCT għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb minhabba tagħrif limitat dwar l-effikaċja klinika u s-sigurtà.

Anġjoedima

Bħal b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin –angiotensin, anġjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu anġjoedima (nefha fil-wieċċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew il-ilsien) kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' anġjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu anġjoedima, li f'xi każijiet sehhet wara użu ta' mediċini oħra li jistgħu jikkawżaw anġjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bi storja ta' anġjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu anġjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' anġjoedima, u pazjenti bħal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk anġjoedima ssehh, Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfiegħu għalkollox u ma jergawx ifiġġu. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tingħata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-miżuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuħa.

Pazjenti nieqsa mis-sodju u/jew volum

F'pazjenti nieqsa mis-sodju/jew nieqsa mill-volum, bħalma huma dawk li qed jirċievu dozi qawwijia ta' diuretiċi, tista' taqa' l-pressjoni b'mod sintomatiku wara t-tnedija tat-trattament b'Sprimeo HCT. Sprimeo HCT għandu jintuża biss wara li ssir korrezzjoni ta' nuqqas eżistenti minn qabel ta' sodju u/jew tal-volum.

Żbilanċ tal-elettroliti

It-trattament b'Sprimeo HCT għandu jibda biss wara li ssir korrezzjoni tal-ipokalemija u ta' kwalunkwe ipomanjesimija koeżistenti. Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jraġżnu milli jkun hemm qawmien għdid ta' ipokalemija jew iżidu ipokalemija eżistenti minn qabel. Id-dijuretiċi thiazide għandhom jingħataw b'kawtela lil pazjenti b'kundizzjonijiet li jinvolvu telfien imsahħah tal-potassju, ngħidu aħna nefropatiji li jwasslu għal telf ta' melh u indeboliment prerenali (kardjoġeniku) tal-funzjoni tal-kliwi. Jekk l-ipokalemija tiżviluppa waqt it-terapija b'hydrochlorothiazide Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm stabilità korretta fil-bilanċ tal-potassju. Għalkemm l-ipokalemija tista' tiżviluppa bl-użu ta' dijuretiċi thiazide, terapija fl-istess waqt b'aliskiren tista' tnaqqas l-ipokalemija ikkawżata mid-dijuretiċi. Ir-riskju ta' ipokalemija huwa akbar f'pazjenti b'ċirrozi tal-fwied, pazjenti li jkunu qed jingħataw dijurezi mgħaġġla, pazjenti li ma jkunux qed jiehdu ammont xieraq ta' elettroliti u pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija fl-istess hin b'kortikosteroidi jew ormon adreno-kortikotropiku (ACTH) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Minn-naħa l-oħra, zidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u dawn jistgħu jihraxu bl-użu konkomitanti ta' sustanzi oħra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-għoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.5 u 4.8).

Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jraġżnu qawmien għdid ta' iponatrimija u alkalozi ipokloremika jew iżidu iponatrimija eżistenti minn qabel. Kien hemm iponatrimija, akkumpanjata b'sintomi newroloġiċi (dardir, diżorjentazzjoni progressiva, apatija). It-trattament b'hydrochlorothiazide għandu jinbada biss wara li ssir korrezzjoni ta' iponatremija eżistenti minn qabel. Fil-każ li tiżviluppa iponatremija gravi jew malajr waqt it-terapija b'Sprimeo HCT, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm in-natremija ma terġax lura għan-normal.

M'hemmx evidenza li Sprimeo HCT jista' jnaqqas jew jevita iponatrimija ikkawżata mid-dijuretiċi. In-nuqqas tal-chloride ġeneralment ikun hafif u s-soltu ma jkunx hemm bżonn ta' kura.

Il-pazjenti kollha mogħtija d-dijuretiċi thiazide għandhom ikunu mmonitorjati minn żmien għal żmien minhabba żbilanċi fl-elettroliti, b'mod partikulari fil-potassju, fis-sodju u fil-manjesju.

Thiazides jnaqqsu t-tnehhija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oġġla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Sprimeo HCT hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċimija qawwija tista' tkun sinjal ta' iperparatajrojdizmu moħħi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratajrojd.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi

Id-dijuretiċi thiazide jistghu jwaqqghu l-azotemija f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi. Meta Sprimeo HCT jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ minn żmien għal żmien tal-elettroliti tas-serum inkluż il-livelli tal-potassju, tal-kreatinina u tal-aċidu uriku fis-serum. Sprimeo HCT hu kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-kliewi jew anurija (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali minn ħafif għal moderat ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Sal-lum għad m'hemmx esperjenza dwar l-użu periklu ta' Sprimeo HCT f'pazjenti li riċentement ħadu trapjant tal-kliewi.

Bhal sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, għandu jkun hemm attenzjoni meta aliskiren jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippredisponu għal disfunzjoni tal-kliewi bħal ipovolimja (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliewi. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Indeboliment akut tal-kliewi, li jerga' lura meta titwaqqaf il-kura, kien irrappurtat f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. F'każ li jseħhu xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliewi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

Indeboliment epatiku

Thiazides għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'funzjoni epatika indebolita jew mard tal-fwied li jkun qed javvanza, peress li tibdil żgħir tal-fluwidi u l-elettroliti jista' jippreċipita koma epatika. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża inizjali f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn ħafif għal moderat. Ma hemmx l-ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' Sprimeo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

M'hemmx esperjenza klinika b'Sprimeo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Inibituri moderati ta' P-gp

L-ghotja fl-istess hin ta' aliskiren 300 mg ma' ketoconazole 200 mg jew verapamil 240 mg wasslet għal zieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Għalhekk, għandha ssir kawtela meta aliskiren jingħata ma' inibituri ta' P-gp moderati bħal ketoconazole jew verapamil (ara sezzjoni 4.5).

Stenożi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bhal ma jseħh b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali f'pazjenti li jsofru minn stenożi tal-aorta jew mitrali, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Stenożi tal-arterja renali u pressjoni renovaskulari għolja

M'hemmx tagħrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Sprimeo HCT f'pazjenti bi stenożi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenożi f'kilwa waħda. Madankollu, kif jiġri b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliewi, inkluż indeboliment gravi tal-kliewi, meta l-pazjenti bi stenożi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk isehh indeboliment tal-kliewi, il-kura għandha titwaqqaf.

Lupus erythematosus sistemiku

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, kienu rrapportati li jharrxu jew jattivaw lupus erythematosus sistemiku.

Effetti metabolici u endokrinarij

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jibdlu t-tolleranza għall-glukosju u jgħollu l-livelli ta' kolesterol, u trigliċeridi u aċidu uriku fis-serum. F'pazjenti dijabetiċi jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża tal-insulina jew ta' sustanzi ipoglimiċi orali. L-użu konkomitanti ta' Sprimeo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontraindikati f'pazjenti b'diabetu mellitus (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT hu kontraindikati f'iperurikemija sintomatika (ara sezzjoni 4.3). Il-hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell tal-aċidu uriku fis-serum minhabba tnaqqis fit-tneħħija tal-aċidu uriku u jista' jwassal għal iperurikemija, jew iżidha, kif ukoll irazzan il-gotta f'pazjenti suxxettibbli.

Thiazides inaqqsu t-tneħħija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oghla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Sprimeo HCT hu kontraindikati f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċimja qawwija hafna tista' tkun sinjal ta' iperparatiroidiżmu mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratiroidi.

Fotosensittività

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati b'dijuretiċi thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk reazzjoni ta' fotosensittività sseħħ waqt il-kura b'Sprimeo HCT, huwa rrakkomandat li titwaqqaf il-kura. Jekk l-għoti mill-ġdid tad-dijuretiku huwa meħsub li jkun meħtieġ, huwa rrakkomandat li l-partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali jiġu protetti.

Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu

Hydrochlorothiazide, sulfonamid, kien assoċjat ma' reazzjoni idjosinkratika li twassal għal mijopija tranzitorja gravi u għal glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu. Is-sintomi jinkludu zieda gravi taċ-ċarezza viżwali jew uġiġh fl-ghajnejn u dan isseħħ normalment fi ftit sigħat jew ġimgħat mit-tnedija tat-trattament. Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu mhux ittrattata tista' twassal għal telf permanenti tal-vista. It-trattament primarju hu t-twaqqif ta' hydrochlorothiazide kemm jista' jkun malajr. Wiehed jista' jikkunsidra trattament mediku jew kirurgiku minnufih jekk il-pessjoni intraokulari tibqa' mhux ikkontrollata. Il-fatturi ta' riskju li jista' jwasslu għal żvilupp ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' sulfonamid jew allergija għall-penisilin.

Generali

F'każ ta' diarea severa u persistenti, it-terapija b'Sprimeo HCT għandha titwaqqaf.

Bhall ma jseħħ bi kwalunkwe sustanza kontra l-pessjoni għolja, tnaqqis eċċessiv tal-pessjoni tad-demmi f'pazjenti b'kardjopatiya iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardjaku jew strowk.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jseħħu f'pazjenti, iżda x'aktarx isseħħu f'pazjenti li għandhom allergija u azzma.

Sustanzi mhux attivi

Sprimeo HCT fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Sprimeo HCT fih wheat starch. Huwa indikat għan-nies li jbatu minn mard tas-*coeliac*. Pazjenti li jbatu minn allergija għal qamh (differenti mill-marda tas-*coeliac*) m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Sprimeo HCT

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tal-potassju fis-serum: L-effett tat-tnaqqis fil-potassium ta' hydrochlorothiazide jiddgħajf bl-effett ta' aliskiren li ma jhallix il-potassium jintilef. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum ikun mistenni li jitqawwa minn prodotti mediċinali oħrajn assoċjati mat-telf ta' potassium u ipokalmja (eż. diuretici kaljuretici oħrajn, kortikosteroidi, porog, ormon adrenokortikotropiku (ACTH), amphotericin, carbamazepine, penicillin G, derivati ta' salicylic acid). Bil-kontra, l-użu flimkien ma' agenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' agenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. diuretici li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun mehtieġ li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' agent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b' dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum: Monitoraġġ perjodiku tal-potassium fis-serum huwa irrikmandat meta Sprimeo HCT jingħata ma' prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum (eż. digitalis glycosides, anti-aritmijaċi).

Mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) inklużi inibituri selettivi cyclooxygenase-2 (inibituri COX-2), aċidu aċetilsaliċiliku, u NSAIDs mhux selettivi: Bhal ma jiġri b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett li għandu aliskiren. NSAIDs jistgħu wkoll idgħajfu l-attività diuretika u ta' kontra l-pressjoni għolja ta' hydrochlorothiazide.

F'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-agħar, inkluż il-possibiltà ta' insuffiċjenza tal-kliwi li s-soltu terġa' tmur lura għal dak li kienet. Għalhekk l-użu ta' Sprimeo HCT flimkien ma' NSAID jehtieġ attenzjoni, speċjalment f'pazjenti anzjani.

Sustanzi kontra l-pressjoni oħrajn: L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' Sprimeo HCT jista' jiżdied bl-użu fl-istess hin ta' sustanzi li jbaxxu l-pressjoni.

Tagħrif iehor dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Sustanzi kimiċi li kienu investigati b'aliskiren fi studji ta' farmakokinetika klinika kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrate, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate, digoxin, metformin, amlodipine, atorvastatin, cimetidine u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ta' rilevanza klinika ma ġew identifikati. B'hekk mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-dożaġġ għal aliskiren jew għal dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien

Interazzjonijiet ma' glikoproteina P: Fi studji ta' qabel l-użu kliniku instab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tneħhija mill-marrara ta' aliskiren. Rifampicin, li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibilità b'madwar 50% waqt studju kliniku. Indutturi oħrajn ta' P-gp (St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibilità ta' aliskiren. Għalkemm din ma ġietx investigata għal aliskiren, huwa magħruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-teħid ta' varjetà ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistgħu jżidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plażma. Għalhekk inibituri ta' P-gp jistgħu iżidu l-livelli fit-tessuti aktar mil-livelli fil-plażma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni ta' dan it-trasportatur.

Inibituri potenti ta' P-gp: Studju dwar interazzjoni b'doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is- $C_{\max}$ ta' aliskiren 75 mg b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b'doži oghla ta' aliskiren. F'indiviwi f'saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid AUC u $C_{\max}$ ta' aliskiren (150 mg) b'6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f'daqqa huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Inibituri moderati ta' P-gp: L-ġhoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irriżulta f'żieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plażma ta' aliskiren fil-preżenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tiġi rduppjata; id-doži ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-ogħla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkunu ttollerati sewwa fi provi kliniċi kkontrollati. Studji prekliniċi jindikaw li l-ġhoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Għalhekk għandha issir kawtela meta aliskiren jingħata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati oħrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

Sottostrati ta' P-gp jew inibituri dgħajfa: Ma deheru l-ebda interazzjonijiet rilevanti ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ingħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u $C_{\max}$ ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b'50%.

Inibituri tal-pompa organika ta' esportazzjoni anjonika (OATP): Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustanza ta' pompa organika ta' esportazzjoni anjonika. Għaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jingħataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tat-tronġa).

Meraq tal-grejpfrut: L-ghoti tal-meraq tal-grejpfrut ma' aliskiren wassal ghal tnaqqis fl-AUC u $s-C_{max}$ ta' aliskiren. L-ghoti tiegħu flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal ghal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ghoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal ghal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. Dan it-tnaqqis x'aktarx jgħri minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta il-joni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz tal-meraq tal-grejpfrut mill-passaġġ gastrointestinali. Għalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Sprimeo HCT.

Furosemide: Meta aliskiren ingħata ma' furosemide, l-AUC u C_{max} ta' furosemide tnaqqsu b'28% u 49% rispettivament. Għalhekk huwa irrakkomandat li l-effetti jkunu monitorati meta tinbeda u tkun qed tiġi agġustata t-terapija ta' furosemide biex dan ma jkunx sotto-utilizzat f'sitwazzjonijiet kliniċi ta' volum żejjed.

Warfarin: L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kienux evalwati.

Interazzjonijiet mal-ikel: Ikliet b'kontenut ta' xaħam għoli ntwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' hydrochlorothiazide

Meta jingħataw flimkien, il-prodott mediċinali li ġejjin jistgħu jinteragixxu ma' dijuretiċi thiazide:

Lithium: L-eliminazzjoni ta' lithium mill-kliewi titnaqqas mit-thiazides, għalhekk ir-riskju ta' tossiċità b'lithium tiżdied b'hydrochlorothiazide. L-ghotja ta' lithium ma' hydrochlorothiazide mhux irrikkmandat. Jekk din it-tahlita tkun essenzjali, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livell ta' sodium fis-serum huwa irrikkmandat waqt l-użu f'daqqa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes: Minhabba r-riskju ta' ipokalimja, hydrochlorothiazide għandu jingħata b'kawtela meta jkun assoċjat flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal *torsades de pointes*, b'mod partikulari antiirritmiċi ta' Klassi Ia u Klassi III u xi antipsikotiċi.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tas-sodju fis-serum: L-effett iponatremiku tad-dijuretiċi jista' jitqawwa bl-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal antidipressanti, antipsikotiċi, antiepilettiċi, u l-bqija. Wiehed għandu joqogħod attent meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw għal tul ta' żmien.

Pressor amines (eż. noradrenalina, adrenalina): Hydrochlorothiazide jista' jnaqqas ir-rispons ta' amini pressivi bħan-noradrenalina. Is-saħħa klinika ta' dan l-effett mhijiex ċerta u mhix biżżejjed sabiex tissuggerixxi l-użu tagħhom.

Digoxine jew glikosidi digitali oħra: Ipokalimja jew ipomanjesimija kkaġunata minn thiazide tista' ssehh bħala effett mhux mixtieq li jiffavorixxi l-bidu ta' aritmiji tal-qalb ikkaġunati minn digitalis.

Vitamina D u mluħa tal-kalċju: L-ghoti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, flimkien ma' vitamina D jew flimkien ma' mluħa tal-kalċju jista' jżid il-qawwa li biha jogħla l-kalċju fis-serum. L-użu flimkien ta' dijuretiċi tat-tip thiazide jista' jwassal għal iperkalċimja f'pazjenti predisposti għal iperkalċimja (eż. iperpartirojdiżmu, kanċer jew kundizzjonijiet riżultat tal-vitamina D) minhabba zieda fir-riassorbiment ittabulat tal-kalċju.

Agenti antidiabetiċi (eż. insulina u sustanzi antidiabetiċi mill-halq): It-thiazides jistgħu jbiddu t-tolleranza għaz-zokkor. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża tal-prodott mediċinali antidiabetiku (ara sezzjoni 4.4). Metformin għandu jintuża b'kawtela minhabba r-riskju ta' aċidożi lattika kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali li jista' jkun hemm u li hija marbuta ma' hydrochlorthiazide.

Imblukkaturi beta u dijazossidu: L-użu konkomitanti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, ma' imblukkaturi beta jista' jżid ir-riskju ta' ipergliċemija. Djuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jkabbru l-effett ipergliċemiku ta' dijazossidu.

Prodotti mediċinali użati fil-kura tal-gotta: Aġġustament fid-doża tal-prodotti mediċinali urikosuriċi jista' jkun meħtieġ minhabba li hydrochlorthiazide jista' jżid il-livell ta' aċidu uriku fis-serum. Żieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone tista' tkun meħtieġa. L-ghoti flimkien ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jista' jżid l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal allopurinol.

Sustanzi antikolinergiċi u prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw il-motilità gastrika: Il-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide tista' tiżdied b'sustanzi antikolinergiċi (eż. atropina, biperiden), mid-dehra minhabba tnaqqis fil-moviment gastrointestinali spontanju u r-rata ta' tbatil tal-istonku. Għall-kuntrarju, hu anticipat li sustanzi prokinetiċi bħač-čisaprida jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide.

Amantadina: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi kkawżati minn amantadina.

Raži ta' skambju anjoniku: L-assorbiment ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jonqos permezz ta' kolestiramina jew kolestipol. Dan jista' jwassal għal effetti sottoterapewtiċi tad-dijuretiċi thiazide. Madanakollu, l-ghoti ta' doži ta' hydrochlorthiazide u raža b'tali mod li ma jgħibtux flimkien u allura hydrochlorthiazide jingħata mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4-6 sigħat wara li jingħataw ir-raži inaqas b'ħafna l-interazzjoni.

Sustanzi ċitotossiċi: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta' sustanzi ċitotossiċi (eż. ċiklofosfamid, methotrexate) u jsahhu l-effetti majelosoppressivi tagħhom.

Rilassanti tal-muskoli skelettriċi li mhumx depolarizzanti: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, isahhu l-azzjoni ta' derivati ta' curare.

Alkoħol, barbiturati u narkotiċi: L-ghoti flimkien ta' dijuretiċi thiazide ma' sustanzi li għandhom ukoll effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demm (eż. billi jnaqqsu l-attività simpatetika tas-sistema nervuża ċentrali jew il-vażodilatazzjoni diretta) jista' jwassal biex titqawwa l-pressjoni baxxa mal-waqqaf.

Metildopa: Kien hemm rapporti iżolati ta' anemija emolitika li seħhet meta hydrochlorthiazide intuża flimkien ma' metildopa.

Jodju bħala sustanza ta' kuntrast: F'każ ta' deidrazzjoni kkaġunata minn dijuretiċi, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza renali akuta, speċjalment b'doži għoljin ta' prodotti ta' jodju. Il-pazjenti għandhom jiġu rridratati qabel l-ghoti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx taghrif dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku fi frien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi ohra li jahdmu direttament fuq RAAS kienu assoċjati ma' malformazzjonijiet tal-feti u mwiet tal-frieħ meta intużaw waqt it-tieni u t-tielet trimestru. Hemm esperjenza limitata b'hydrochlorthiazide waqt it-tqala, speċjalment waqt l-ewwel trimestru. Studji fl-annimali mhumex suffiċjenti.

Hydrochlorthiazide jghaddi minn ġol-plaċenta. Fuq bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni farmakoloġika ta' hydrochlorthiazide l-użu tiegħu waqt it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni tal-plaċenta u l-fetu u jista' jikkawża effetti fil-fetu u fit-tarbija tat-twelid bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u trombocitopenija.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-edima waqt il-ġestazzjoni, pressjoni għolja waqt it-tqala jew qabel l-eklampsja minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni tal-plaċenta, minghajr effett ta' benefiċċju fuq il-progress tal-marda.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-pressjoni għolja essenzjali waqt it-tqala hlief f'sitwazzjonijiet rari fejn ma jkun jista' jintuża l-ebda trattament ieħor.

Ma sarux studji kliniċi speċifiċi b'din it-tahlita, għalhekk Sprimeo HCT m'ghandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala jew f'nisa li qed jippjanaw biex johorġu tqal u huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3). Għandha ssir bidla għal kura alternattiva xierqa qabel ma tkun ippjanta tqala. Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddigh

Mhux magħruf jekk aliskiren jghaddix fil-halib tal-mara. Aliskiren għadda fil-halib ta' firien li kienu qed ireddghu.

Hydrochlorthiazide jghaddi ġol-halib tal-bniedem bi kwantitajiet żgħir. Thiazides f'dożi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-halib.

L-użu ta' Sprimeo HCT matul it-treddigh mhuwiex irrakkomandat. Jekk Sprimeo HCT jintuża waqt it-treddigh, id-dożi għandhom jinżammu kemm jista' jkun baxxi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Sprimeo HCT x'aktax ma jaffettwax il-hila biex ssuq u thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' terapija kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Tahlita aliskiren/hydrochlorothiazide

Is-sigurtà ta' Sprimeo HCT kienet evalwata f'9 provi kliniċi b'aktar minn 3,900 pazjent, inklużi aktar minn 700 ikkurati għal aktar minn 6 xhur, u 190 għal aktar minn sena. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi wriet li m'hemmx assoċjazzjoni mas-sess, età, indiċi tal-massa tal-ġisem, razza jew etniċità. Kura b'Sprimeo HCT kellha frekwenza globali ta' esperjenzi avversi b'dożi sa' 300 mg/25 mg simili għall-plaċebo. Reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu hfief fin-natura tagħhom u rarament kienu jehtieġu twaqqif tat-terapija. L-aktar reazzjoni avversa tal-medicina komuni osservata b'Sprimeo HCT hija dijarea. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rappurtati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Sprimeo HCT (aliskiren u hydrochlorothiazide) u elenkati fil-paragrafi rispettivi dwar il-komponenti individwali jistgħu jseħħu b'Sprimeo HCT.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht hija definita permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Dijarea

Dijarea: Id-dijarea hija reazzjoni avversa għall-medicina marbuta mad-doża għal aliskiren. Fi provi kliniċi kontrollati, il-frekwenza ta' dijarea f'pazjenti kkurati b'Sprimeo HCT kienet 1.3% meta mqabbla ma' 1.4% f'pazjenti kkurati b'aliskiren jew 1.9% f'pazjenti kkurati b'hydrochlorothiazide.

Potassium fis-serum: Fi prova klinika kbira ikkontrollata bi placebo, l-effetti opposti ta' aliskiren (150 mg jew 300 mg) u hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fuq il-potassium fis-serum bejn wiehied u iehor ibbilanċaw lill-xulxin f'ħafna pazjenti. F'pazjenti oħrajn, wiehied jew l-iehor mill-effetti jista' jiddomina. Għandhom jiġu imkejla il-livelli tal-potassium fis-serum b'mod perijodiku sabiex jiġi magħruf jekk hemmx żbilanċ tal-elettroliti f'pazjenti li għandhom riskju f'intervalli xierqa (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tagħrif iehor dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi oħrajn li kienu rrapportati qabel b'wiehied mill-komponenti individwali jistghu jseħhu b'Sprimeo HCT anki jekk ma dehrux waqt provi kliniċi.

Aliskiren

Kura b'aliskiren sa 300 mg wasslet għal frekwenza ta' reazzjonijiet avversi simili għall-placebo. Reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu ħfief u mumentanji fin-natura u rari kienu jehtiegu t-twaqqif tat-terapija. L-aktar effett avvers tal-medicina komuni huwa dijarea.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina magħrufa għall-aliskiren huma pprezentati fit-tabella hawn taht bl-użu tal-istess konvenzjoni kif imfisser qabel għat-taħlita fissa.

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: Sturdament

Disturbi vaskulari

Mhux komuni: Pressjoni baxxa

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Dijarea

Disturbi fis-sistema immuni

Rari: Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Mhux komuni: Raxx, reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs), nekroliżi epidermali tossika (TEN) u reazzjonijiet mukużi fil-ħalq

Rari: Anġioedima

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: Artralġja

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Mhux komuni: Insuffiċjenza akuta tal-kliwi, indeboliment tal-kliwi

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Mhux komuni: Edima periferali

Investigazzjonijiet

Komuni: Iperkalimja

Rari: Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit

Rari: Żieda fil-kreatinina tad-demem

Anġjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehhew waqt il-kura b'aliskiren. Fi provi kliniċi kkontrollati, anġjoedima u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehhew b'mod rari waqt il-kura b'aliskiren b'rati li setgħu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' anġjoedima jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedima (nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu wkoll irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' anġjoedima jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedima, li f'xi każijiet kienet assoċjata mal-ġhoti ta' mediċini oħrajn magħrufa li jikkawżaw anġjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-ACE jew l-ARBs).

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu rrappurtati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva/ anġjoedima (l-aktar tbatija biex tiegħu n-nifs jew tibia, raxx, ħakk, ħorriqija jew nefha tal-wiċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xofftejn u/jew il-sien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jgħamlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artralġja għet irrappurtata f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'xi każijiet dan sehh bħala parti minn reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 perċentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll b'agenti oħra li jahdmu fuq is-sistema renin-angiotensin, bħall-ACEI u l-ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agent oħra li jahdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ġhoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'diabette mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwix rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, kliewi li ma jahdmux tajjeb u każi ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu f'riskju (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm ukoll rapporti ta' edima periferali, zieda fil-kreatinina fid-demm u reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs), inkluża n-nekrolizi epidermali tossika (TEN) u reazzjonijiet mukużi fil-halq.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide għe preskritt b'mod estensiv għal hafna snin, spiss f'dożi oghla minn dawg li jinsabu f'Sprimeo HCT. Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin għew irrappurtati f'pazjenti li ngħataw kura b'dijuretiċi thiazide biss, inkluż hydrochlorothiazide:

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Rari:	Tromboċitopenija, xi kultant b'purpura
Rari hafna:	Agranuloċitosi, dipressjoni tal-mudullun tal-għadam, anemija emolitika, lewkopenija
Mhux magħruf:	Anemija aplastika

Disturbi fis-sistema immuni

Rari hafna:	Sensittività eċċessiva
-------------	------------------------

Disturbi tal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni hafna:	Ipokalimja
Komuni:	Iperuriċemija, ipomanjesimija, iponatrija
Rari:	Iperkalċemija, Iperglicemija, l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-ahar
Rari hafna:	Alkolozi iperkloremika

Disturbi psikjatriċi

Rari:	Dipressjoni, disturbi fl-irqad
-------	--------------------------------

Disturbi fis-sistema nervuża

Rari:	Sturdament, uġiġħ ta' ras, parestezija
-------	--

Disturbi fl-għajnejn

Rari:	Indeboliment fil-vista
Mhux magħruf:	Glawkoma gravi fl-angolu tal-għeluq

Disturbi fil-qalb

Rari:	Arritemiji kardijaci
-------	----------------------

Disturbi vaskulari

Komuni:	Pressjoni baxxa mal-waqqaf
---------	----------------------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari hafna:	Distress respiratorju (inkluż pulmonite u edima fil-pulmuni).
-------------	---

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Tnaqqis fl-aptit, dardir hafif u remettar
Rari:	Skumduja fl-addome, stitikezza, dijarea
Rari hafna:	Pankreatite

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Rari:	Kolestazi ġol-fwied, suffeja
-------	------------------------------

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni:	Urtikarja u forom ohrajn ta' raxx
Rari:	Reazzjonijiet ta' fotosensittività
Rari hafna:	Reazzjonijiet fil-ġilda bħal f'lupus erythematosus, riattivazzjoni ta' lupus erythematosus fil-ġilda, vaskulite li tinnekrotizza u nekroliżi epidermali tossika
Mhux magħruf:	Eritema multiformi

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Mhux magħruf:	Spazmi fil-muskoli
---------------	--------------------

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

Mhux magħruf:	Disfunzjoni fil-kliewi, indeboliment sever tal-kliewi
---------------	---

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Komuni:	Impotenza
---------	-----------

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Mhux magħruf:	Astenja, deni
---------------	---------------

Investigazzjonijiet

Komuni hafna:	Żieda fil-kolesterol u t-trigliceridi
Rari:	Glikosurja

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx taghrif dwar il-kura ta' doża eċċessiva b'Sprimeo HCT. L-aktar haga li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jbaxxi l-pressjoni.

Doża eċċessiva b'hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' nuqqas ta' elettroliti (ipokalmija, ipoklorimja, iponatrija) u deidratazzjoni li tiġi minn dijurezi eċċessiva. L-aktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalmija tista' twassal għall spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aktar evidenti assoċjati mal-użu fl-istess hin ta' digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali kontra l-aritmiji. Għandu jinbeda trattament ta' support jekk jkun hemm ipotensjoni sintomatika.

Fi studju mwettaq f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodijalisi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-dijalisi kien baxx (< 2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-dijalisi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espożizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Inibitur tar-renin (aliskiren) f'tahlita ma' dijuretiċi (hydrochlorothiazide), Kodiċi ATC: C09XA52

Sprimeo HCT jikkombina żewġ sustanzi kontra l-pressjoni għolja biex jikkontrolla il-pressjoni tad-dem u f'pazjenti bi pressjoni għolja naturali: Aliskiren li jgħamel parti minn klassi ta' inibituri tar-renin diretti u hydrochlorothiazide minn klassi ta' dijuretiċi thiazide. It-tahlita ta' dawn iż-żewġ sustanzi b'mekkaniżmi ta' azzjoni kumplementari tipprovdi effett addittiv kontra l-pressjoni għolja, u jbaxxi l-pressjoni bi grad akbar minn kull wieħed mill-komponenti meħudin waħidhom.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi r-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensin f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwat li agenti oħrajn li jinibixxu r-RAAS (inibituri tal-enzimi li jikkonvertu l-enzimi (ACEI) u imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw zieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' agenti kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin sa' issa.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja darba kuljum ta' aliskiren b'doži ta' 150 mg u 300 mg ikkawżaw tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-dem sistolika u diastolika li nżammu fuq perijodu shih ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-doži (b'hekk żammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-ogħla u l-anqas għar-rispons diastoliku sa' 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaxxi l-pressjoni deher wara gimgħatejn. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura li ngħatat fit-tul (12-il xahar), u ma kienetx tiddependi mill-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem u razza.

Hemm studji dwar terapija ikkombinata għal aliskiren miżjud ma' dijuretiku hydrochlorothiazide, l-imblukkatur tal-kanali tal-calcium amlodipine u l-l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu effikaċji u tollerati sew.

L-effikaċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Inghataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 ġimgħa bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il ġimgħa, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 ġimgħa. Matul medda ta' 12-il ġimgħa, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demm b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dozi magħzula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demm kienu sinjifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-soghla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarrea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 ġimgħat f'754 anzjan bi pressjoni għolja (≥ 65 sena) u pazjenti anzjani hafna (30% ≥ 75 sena) l-ghoti ta' aliskiren b'dozi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdew tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demm (kemm sistolika u dijastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis iehor fil-pressjoni tad-demm meta nġhataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dozi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doża u l-ebda effett fuq r-rata tal-polz f'pazjenti ikkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Meta twaqqfet it-terapija, l-pressjoni reġġhet lura għall-livelli tal-linja bażi fuq perijodu ta' numru ta' ġimgħat, mingħajr ma kien hemm effett rebound għall-pressjoni tad-demm jew PRA.

Waqt studju li dam għaddej 36 ġimgħa fost 820 pazjent b'disfunzjoni iskemika tal-ventrikolu xellugi, ma deher l-ebda tibdil fl-immudellar mill-ġdid tal-ventrikolu li kien evalwat permezz tal-volum sistoliku aħhari tal-ventrikolu xellugi b'aliskiren meta mqabbel mal-placebo fil-quċċata tat-terapija ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, tehid l-isptar minhabba infart, attackki tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt għal għarrieda wara li l-pazjent kien reġa' gie f'sensih kienu jixbhu lil xulxin fil-grupp mogħti aliskiren u fil-grupp mogħti l-placebo. Madanakollu, f'pazjenti mogħtijja aliskiren kien hemm rata oġhla b'mod qawwi ta' iperkalemija, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliwi meta mqabbel mal-grupp mogħti l-placebo.

Aliskiren kien evalwat għall-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliwi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliwi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) bi jew mingħajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demm fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien tahlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta gie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kienux se jibbenefikaw minn aliskiren. Riżultati ta' studji preliminari indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.09 favur placebo (95% *Confidence Interval*: 0.97, 1.22, 2-sided $p=0.17$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' kondizzjonijiet avversi serji b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo għal kumplikazzjonijiet renali (4.7% kontra 3.3%), iperkalemija (36.9% kontra 27.1%), pressjoni baxxa (18.4% kontra 14.6%) u puplesija (2.7% kontra 2.0%). L-inċidenza akbar ta' puplesija mhux fatali kienet oġhla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

Hydrochlorothiazide

Is-sit ta' fejn jahdmu d-dijuretiċi thiazide huwa l-aktar it-tubu distali konvolut renali. Intwera li hemm riċettur li għandu affinità għolja fil-kortiċi renali bħala s-sit ewlieni fejn jehel u jahdem id-dijuretiku thiazide u jiġi inibit it-trasport ta' NaCl fit-tubu distali konvolut. Il-mod ta' kif jahdmu d-dijuretiċi thiazide huwa permezz tal-inibizzjoni tas-simportatur Na^+Cl^- billi jikkompeti għas-sit tas- Cl^- , b'hekk jeffettwa il-mekkaniżmi li bihom jerġgħu jiġu assorbiti l-elettroliti: iżid direttament l-eskrezzjoni ta' sodium u chloride b'madwar l-istess ammont, u indirettament b'din l-ażzjoni dijuretika billi jnaqqas il-volum tal-plażma, b'konsegwenza ta' zidiet fl-attività tar-renin fil-plażma, sekrezzjoni ta' aldosterone u telf tal-potassium fl-awrina tnaqqis tal-potassium fis-serum.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

L fuq minn 3,900 pazjent bil-pressjoni għolja irċieview Sprimeo HCT darba kuljum fi provi kliniċi.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja ta' Sprimeo HCT ipprovdiet tnaqqis dipendenti fuq id-doża kemm fil-pressjoni sistolika kif ukoll dijastolika li nżammu fuq il-perijodu kollu tal-24 siegħa intervall bejn id-doži. L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgha u l-akbar effett jidher l-aktar wara 4 ġimghat. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura fit-tul, u ma kienx jiddependi fuq l-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem jew etniċità. L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' doża waħda tat-taħlita inżamm għal 24 siegħa. Meta twaqqfet il-kura b'aliskiren (aliskiren b'hydrochlorothiazide jew minghajru miżjud), il-pressjoni tad-demmm marret lura għal-linja bażi b'mod gradwali (3-4 ġimghat) minghajr ma deher ebda effett *rebound*.

Sprimeo HCT kien studjat fi prova ikkontrollata bi placebo li kienet tinkludi 2,762 pazjent bil-pressjoni għolja bil-pressjoni dijastolika ≥ 95 mmHg u < 110 mmHg (pressjoni medja tal-linja bażi ta' 153.6/99.2 mmHg). F'dan l-istudju, Sprimeo HCT f'doži minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ikkawżaw tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sistolika/dijastolika) minn 17.6/11.9 mmHg sa 21.2/14.3 mmHg, rispettivament, imqabbla ma' 7.5/6.9 mmHg bil-placebo. L-akbar tnaqqis tal-pressjoni b'dawn id-doži imħalta kienu akbar b'mod sinifikanti minn daww miksuba bid-doži rispettivi ta' aliskiren u hydrochlorothiazide użati waħidhom. It-taħlita ta' aliskiren u hydrochlorothiazide innnewtralizzat iż-żieda reattiva ta' PRA ikkawżata minn hydrochlorothiazide.

Meta tingħata f'pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja u li għandhom pressjoni għolja hafna (pressjoni sistolika ≥ 160 mmHg u/jew pressjoni dijastolika ≥ 100 mmHg), doži ta' Sprimeo HCT minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg mogħtija mingħajr titrazzjoni tad-doża aktar minn monoterapija wrew rati ta' kontroll tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ($< 140/90$ mmHg) meta imqabbla ma' monoterapija rispettivi. F'din il-popolazzjoni, Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ipprovdiet tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm minn 20.6/12.4 mmHg sa 24.8/14.5 mmHg, li kienu superjuri b'mod sinifikanti għal monoterapija rispettivi. Is-sigurtà tat-terapija kombinata kienet simili għall-monoterapija rispettivi kienet x'kienet is-severità tal-pressjoni għolja u irrispettivament minn jekk kienx hemm ukoll riskji kardjovaskulari. Pressjoni baxxa u kazijiet avversi relatati ma kienux komuni bil-kura kombinata bl-ebda żieda f'pazjenti anzjani.

Fi studju fuq 880 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'aliskiren 300 mg, it-taħlita aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 15.8/11.0 mmHg, li kienet akbar b'mod sinifikanti minn monoterapija b'aliskiren 300 mg. Fi studju b'722 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'hydrochlorothiazide 25 mg, it-taħlita ta' aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 16.78/10.7 mmHg, li kienu akbar b'mod sinifikanti mill-monoterapija b'hydrochlorothiazide waħdu.

Fi prova klinika ohra, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Spimeo HCT hċ kienet evalwata f'489 pazjent obeż bi pressjoni għolja li ma wrewx rispons għal hidrochlorothiazide 25 mg (linja bażi tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmi 149.4/96.8 mmHg). F'din il-popolazzjoni li hi diffiċli biex tikkura, Spimeo HCT ikkawza tnaqqis fil-pressjoni (sistolika/dijastolika) ta' 15.8/11.9 mmHg imqabbel ma' 15.4/11.3 mmHg għal irbesantan/hidrochlorothiazide, 13.6/10.3 mmHg għal amlodipine/hidrochlorothiazide u 8.6/7.9 mmHg għal monoterapija b'hydrochlorothiazide, b'sigurtà simili għal monoterapija b'hydrochlorothiazide.

Fi studju f'183 pazjent randomised bi pressjoni għolja severa (medja tal-pressjoni dijastolika bilqiegħda ta' ≥ 105 u < 120 mmHg), kura b'kors ta' aliskiren bl-opzjon li jizdied hidrochlorothiazide 25 mg deher li kien sigur u effikaċji biex ibaxxi l-pressjoni.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-biodisponibilità assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaham naqqsu is- C_{max} b' 85% u l-AUC b'70%. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jingħata darba kuljum u l-livelli ta' stat fiss huma darbiejn oghla minn dik li tintlaħq bl-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Wara li jingħata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fss hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirx b'mod estensiv fl-ispazju extravaskulari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Metabolizmu u eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren jiġi eliminat b'ħala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (irkupru tad-doża orali radjuattiva = 91%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi metabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metabolizmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tingħata mill-ħalq. Wara l-ġhotja minn ġol-vina, it-tnehhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/h.

Il-kwalità lineari

L-esponiment għal aliskiren zied f'it b'mod aktar minn proporzjonali għaž-żieda fid-doża. Wara li tingħata doża waħda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm żieda ta' ~2.3 u 2.6-il darba fl-AUC u s- C_{max} rispettivament. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mill-proporzjon mad-doża ma ġewx identifikati. Mekkanizmu possibbli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sil tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tnehhija mill-fwied u mill-marrara.

Hydrochlorothiazide

Assorbiment

L-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, wara doża mill-ħalq, huwa mgħaġġel (t_{max} madwar sagħtejn). Iż-żieda fil-medja tal-AUC hija lineari u fi proporzjon mad-doża fil-medda terapewtika.

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, jekk hemm għandu tifsira klinika minima. Il-bijodisponibilità assoluta ta' hydrochlorothiazide hija ta' bejn 70% wara l-ġhoti mill-ħalq.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher huwa minn 4-8 l/kg. Hydrochlorothiazide li jiċċirkola huwa mwahħal ma' proteini tas-serum (40-70%), l-aktar mal-albumina tas-serum. Hydrochlorothiazide jakkumula wkoll fl-eritroċiti f'bejn wieħed u iehor 3 darbiet aktar mill-livell li jkun hemm fil-plażma.

Metabolizmu u eliminazzjoni

Hydrochlorothiazide ġeneralment jiġi mneħħi bħala sustanza mhux mibdula. Hydrochlorothiazide jitneħħa mill-plażma b' medja tal-*half-life* ta' bejn 6 u 15-il siegħa fil-fażi ta' eliminazzjoni terminali. M'hemmx bidla fil-kinetiki ta' hydrochlorothiazide minn dożi ripetuti, u l-akkumulazzjoni hi minima meta tingħata doża darba kuljum. Hemm aktar minn 95% tad-doża assorbita li tiġi mneħħija bħala sustanza mhux mibdula fl-awrina. It-tneħħija renali hija magħmula minn filtrazzjoni passiva u sekrezzjoni attiva għal ġot-tubu ż-żgħir renali.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Wara li jingħataw pilloli ta' Sprimeo HCT, il-medji tal-hin tal-quċċati tal-konċentrazzjoni huwa fi żmien siegħa għal aliskiren u 2.5 siegħa għal hydrochlorothiazide.

Ir-rata u l-livell ta' assorbiment ta' Sprimeo HCT huma ekwivalenti għal biodisponibilità ta' aliskiren u hydrochlorothiazide meta jingħataw bħala monoterapiji individwali. L-effett li deher bl-ikel kien simili għal Sprimeo HCT bħal dak tal-monoterapiji individwali.

Karatteristiċi f'pazjenti

Sprimeo HCT intwera li huwa effettiv bħala kura li tingħata darba kuljum kontra l-pressjoni għolja f'pazjenti aduti, ikun x'ikun is-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-etniċità.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren mhumieq effettwati b'mod sinifikanti f'pazjenti b'mard tal-fwied ħafif għal moderat. B'hekk, mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat. M'hemmx dejta dwar pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied ikkurati b'Sprimeo HCT. Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Fil-preżenza ta' indeboliment tal-kliwi, il-quċċata medja tal-livelli tal-plażma u l-valuri AUC ta' hydrochlorothiazide jizjeddu u r-rata ta' tneħħija tal-awrina tonqos. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi bejn ħafif u moderat, dehret żieda tripla fl-AUC ta' hydrochlorothiazide. F'pazjenti b'indeboliment renali qawwi dehret żieda ta' 8 darbiet fl-AUC. Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti li jbatu minn anurja jew indeboliment renali sever ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u l-użu konkomitanti ta' Sprimeo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetiki ta' aliskiren kienu evalwati f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ghoti ta' doża waħda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiki ta' aliskiren (bidla fis- C_{max} ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b'saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b'mod qawwi l-farmakokinetiki ta' aliskiren f'pazjenti b'ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jingħata lil pazjenti b'ESRD li qed jingħataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f'dawn il-pazjenti. Madanakollu, l-użu ta' aliskiren mhuwix irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża tal-bidu għall-pazjenti anzjani. Tagħrif limitat jissuggerixxi li t-tneħħija sistemika ta' hydrochlorothiazide tonqos kemm f'individwi anzjani b'saħħithom kif ukoll f'dawk bi pressjoni għolja meta mqabbla ma' voluntiera żgħira b'saħħithom.

M'hemmx dejta farmakokinetika għall-popolazzjoni pedjatrika.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Studji b'aliskiren dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq is-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew funzjoni kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità f'annimali minn dozi ripetuti kienu konsistenti mal-irritazzjoni lokali li hi maghrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren. Ma nstabx li kien hemm xi potenzjal karċinoenu għal aliskiren fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq ġrieden transġeniċi li dam 6 xhur. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-għamja li kien registrat fi firien b'doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kienux statistikament sinifikanti. Aliskiren ma kellux potenzjal mutaġeniku, tossiċità fuq l-embriju-fetu jew teratoġeniċità. Il-fertilità, żvilupp ta' qabel it-twelid u ta' wara t-twelid ma kienux effettwati fil-firien.

Evalwazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku biex jindikaw il-bżonn li jingħata hydrochlorothiazide fi bnedmin kienu jinkludu essejs ġenotossiċi u tossiċità riproduttiva u studji dwar kanċeroġeniċità f'annimali gerriema. Hemm dejta kliniċi estensivi għal hydrochlorothiazide u dawn kienu riflessi fis-sezzjonijiet rilevanti.

Is-sejbiet osservati fl-istudji ta' tossiċità ta' ġimagħtejn u 13-il ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk osservati qabel b'monoterapiji ta' aliskiren u hydrochlorothiazide. Ma kienu osservati l-ebda sejbiet ġodda jew mhux mistennija ta' rilevanza għall-użu uman. Żieda fil-vakwolazzjoni ċellulari taż-żona glomerulosa tal-glandola adrenali kienet osservata waqt l-istudju ta' tossiċità ta' 13-il ġimgħa fil-firien. Is-sejba kienet osservata f'annimali kkurati b'hydrochlorothiazide iżda mhux f'dawk l-annimali li rċievew aliskiren wahdu jew sustanza mingħajr il-medicina. Ma kienx hemm evidenza li din is-sejba kienet akbar fit-tahlita aliskiren/hydrochlorothiazide minhabba li denret biss f'qawwa minima fl-annimali kollha.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Lactose monohydrate
Wheat starch
Povidone
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous
Talc

Kisja:

Talc
Hypromellose
Macrogol
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

24 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji PA/Alu/PVC – Alu:

Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50 jew 56 pillola.

Pakketti b'ħafna li jkun fihom 90, 98 jew 280 pillola.

Folji PVC/ polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) – Alu:

Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 jew 98 pillola.

Pakketti b'wiehed (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 56 x 1 pillola.

Pakketti b'ħafna li fihom 280 pillola.

Pakketti b'ħafna (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 98 x 1 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jew tal-qawwiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/001-020

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

23.06.2011

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

Sustanzi mhux attivi: Kull pillola fiha 50 mg lactose monohydrate u 49 mg wheat starch.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola tagħti fl-isfar, konvessa miż-żewġ naħat, b'għamla ovali miksija b'rita stampata b' "CLL" fuq naħa u "NVR" fuq l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Għall-kura ta' pressjoni għolja naturali f'adulti.

Sprimeo HCT huwa indikat f'pazjenti li jkollhom pressjoni tad-demm li ma tkunx qed tiġi ikkontrollata sew b'aliskiren jew hydrochlorothiazide użati waħidhom.

Sprimeo HCT huwa indikat b'hala terapija ta' sostituzzjoni f'pazjenti li jkunu kontrollati sew b'aliskiren u hydrochlorothiazide, mogħtija flimkien, bl-istess livell ta' doża tat-taħlita.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża irrikmandata ta' Sprimeo HCT hija pillola waħda kuljum. Sprimeo HCT għandu jittiehed ma' iklja hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-gurnata. Il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Sprimeo HCT.

L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgha u l-akbar effett ġeneralment jidher fi żmien 4 ġimghat.

Pożoloġija f'pazjenti li ma jkunux ikkontrollati sew b'monoterapija ta' aliskiren jew hydrochlorothiazide

Jista' jkun irrikmandat li d-doża taż-żewġ komponenti individwali tiġi miżjuda bil-mod b'mod individwali qabel ma' jkunu maqluba għat-taħlita fissa. Meta jkun xieraq fis-sens kliniku, bidla diretta mill-monoterapija għat-taħlita fissa tista' tiġi ikkunsidrata.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg jista' jingħata f'pazjenti li jkollhom il-pressjoni tad-demm li ma tkunx ikkontrollata kif jixraq b'aliskiren 150 mg jew hydrochlorothiazide 25 mg waħidhom jew b'Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg.

Jekk il-pressjoni tibqa' ma tkunx ikkontrollata wara 2-4 ġimghat ta' kura, d-doża tista' tiġi titrata sa massimu ta' Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kuljum. Id-dożar għandu jkun individwalizzat u aġġustat skond ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Požoloġġja bħala terapija ta' sostituzzjoni

Għall-konvenjenza, pazjenti li jkunu qed jirċievu aliskiren u hydrochlorothiazide minn pilloli separati jistgħu jinqalbu għall-pillola ta' tahlita fissa ta' Sprimeo HCT li fiha l-istess doži tal-komponenti.

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT huwa kontra-indikat għall-użu f'pazjenti b'nuqqas ta' produzzjoni ta' awrina u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) < 30 ml/min/1.73 m²). L-użu konkomitanti ta' Sprimeo HCT ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) jew impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif għal moderat (ara sezzjoni 5.2). Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Pazjenti anzjani (minn 65 sena 'l fuq)

Id-doża inizjali ta' aliskiren irrakkomandata għal pazjenti anzjani hi ta' 150 mg. Ma dehritx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pessjoni tad-demm meta d-doża żdiedet għal 300 mg fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Pazjenti pedjatriċi

Sprimeo HCT mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena peress li m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1), jew għal xi derivati oħrajn ta' sulphonamide.
- Storja ta' anġjoedima b'aliskiren.
- Anġjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Anuriġa.
- Indeboliment renali sever (GFR < 30 ml/min/1.73 m²).
- Ipokalemja refrattorja, iponatrimija, iperkalcimja u iperuriċemija sintomatika.
- Indeboliment epatiku sever.
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (eż. quinidine), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Kienu rrappurtati pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalemija u bidliet fil-funzjoni renali (inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi) f'individwi suxxettibbli, speċjalment meta ġew ikkombinati prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone permezz tal-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) mhuwiex rakkomandat.

L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Insuffiċjenza tal-qalb

Aliskiren għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva serja (klassi funzjonali III-IV tal-Assoċjazzjoni Tal-Qalb ta' New York (NYHA)). Sprimeo HCT għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb minhabba tagħrif limitat dwar l-effikaċja klinika u s-sigurtà.

Anġjoedima

Bħal b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin –angiotensin, anġjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu anġjoedima (nefha fil-wieċċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew il-ilsien) kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' anġjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu anġjoedima, li f'xi każijiet sehhet wara użu ta' mediċini oħra li jistgħu jikkawżaw anġjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bi storja ta' anġjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu anġjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' anġjoedima, u pazjenti bħal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk anġjoedima ssehh, Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfiegħu għalkollox u ma jergawx ifiġġu. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tingħata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-miżuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuħa.

Pazjenti nieqsa mis-sodju u/jew volum

F'pazjenti nieqsa mis-sodju/jew nieqsa mill-volum, bħalma huma dawk li qed jirċievu dozi qawwijia ta' diuretiċi, tista' taqa' l-pressjoni b'mod sintomatiku wara t-tnedija tat-trattament b'Sprimeo HCT. Sprimeo HCT għandu jintuża biss wara li ssir korrezzjoni ta' nuqqas eżistenti minn qabel ta' sodju u/jew tal-volum.

Żbilanċ tal-elettroliti

It-trattament b'Sprimeo HCT għandu jibda biss wara li ssir korrezzjoni tal-ipokalmija u ta' kwalunkwe ipomanjesimija koeżistenti. Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jraġżnu milli jkun hemm qawmien ġdid ta' ipokalmija jew iżidu ipokalmija eżistenti minn qabel. Id-dijuretiċi thiazide għandhom jingħataw b'kawtela lil pazjenti b'kundizzjonijiet li jinvolvu telfien imsahħah tal-potassju, ngħidu aħna nefropatiji li jwasslu għal telf ta' melh u indeboliment prerenali (kardjoġeniku) tal-funzjoni tal-kliwi. Jekk l-ipokalmija tiżviluppa waqt it-terapija b'hydrochlorothiazide Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm stabilità korretta fil-bilanċ tal-potassju. Għalkemm l-ipokalmija tista' tiżviluppa bl-użu ta' dijuretiċi thiazide, terapija fl-istess waqt b'aliskiren tista' tnaqqas l-ipokalmija ikkawżata mid-dijuretiċi. Ir-riskju ta' ipokalmija huwa akbar f'pazjenti b'ċirrozi tal-fwied, pazjenti li jkunu qed jingħataw dijurezi mgħaġġla, pazjenti li ma jkunux qed jiehdu ammont xieraq ta' elettroliti u pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija fl-istess hin b'kortikosteroidi jew ormon adreno-kortikotropiku (ACTH) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Minn-naħa l-oħra, zidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u dawn jistgħu jihraxu bl-użu konkomitanti ta' sustanzi oħra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-għoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'diabette mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.5 u 4.8).

Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jraġżnu qawmien ġdid ta' iponatrimija u alkalozi ipokloremika jew iżidu iponatrimija eżistenti minn qabel. Kien hemm iponatrimija, akkumpanjata b'sintomi newroloġiċi (dardir, diżorjentazzjoni progressiva, apatija). It-trattament b'hydrochlorothiazide għandu jinbada biss wara li ssir korrezzjoni ta' iponatremija eżistenti minn qabel. Fil-każ li tiżviluppa iponatremija gravi jew malajr waqt it-terapija b'Sprimeo HCT, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm in-natremija ma terġax lura għan-normal.

M'hemmx evidenza li Sprimeo HCT jista' jnaqqas jew jevita iponatrimija ikkawżata mid-dijuretiċi. In-nuqqas tal-chloride ġeneralment ikun hafif u s-soltu ma jkunx hemm bżonn ta' kura.

Il-pazjenti kollha mogħtija d-dijuretiċi thiazide għandhom ikunu mmonitorjati minn żmien għal żmien minhabba żbilanċi fl-elettroliti, b'mod partikulari fil-potassju, fis-sodju u fil-manjesju.

Thiazides jnaqqsu t-tnehhija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oġġla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Sprimeo HCT hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċimija qawwija tista' tkun sinjal ta' iperparatajrojdizmu moħħbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratajrojd.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi

Id-dijuretiċi thiazide jistghu jwaqqghu l-azotemija f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi. Meta Sprimeo HCT jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ minn żmien għal żmien tal-elettroliti tas-serum inkluż il-livelli tal-potassju, tal-kreatinina u tal-aċidu uriku fis-serum. Sprimeo HCT hu kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-kliewi jew anuriya (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali minn ħafif għal moderat ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Sal-lum għad m'hemmx esperjenza dwar l-użu periklu ta' Sprimeo HCT f'pazjenti li riċentement ħadu trapjant tal-kliewi.

Bħal sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, għandu jkun hemm attenzjoni meta aliskiren jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippredisponu għal disfunzjoni tal-kliewi bħal ipovolimja (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliewi. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Indeboliment akut tal-kliewi, li jerga' lura meta titwaqqaf il-kura, kien irrappurtat f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. F'każ li jseħhu xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliewi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

Indeboliment epatiku

Thiazides għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'funzjoni epatika indebolita jew mard tal-fwied li jkun qed javvanza, peress li tibdil żgħir tal-fluwidi u l-elettroliti jista' jippreċipita koma epatika. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża inizjali f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn ħafif għal moderat. Ma hemmx l-ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' Sprimeo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

M'hemmx esperjenza klinika b'Sprimeo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Inibituri moderati ta' P-gp

L-ghotja fl-istess hin ta' aliskiren 300 mg ma' ketoconazole 200 mg jew verapamil 240 mg wasslet għal zieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Għalhekk, għandha ssir kawtela meta aliskiren jingħata ma' inibituri ta' P-gp moderati bħal ketoconazole jew verapamil (ara sezzjoni 4.5).

Stenożi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħal ma jseħh b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali f'pazjenti li jsofru minn stenożi tal-aorta jew mitrali, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Stenożi tal-arterja renali u pressjoni renovaskulari għolja

M'hemmx tagħrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Sprimeo HCT f'pazjenti bi stenożi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenożi f'kilwa waħda. Madankollu, kif jiġri b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliewi, inkluż indeboliment gravi tal-kliewi, meta l-pazjenti bi stenożi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk isehh indeboliment tal-kliewi, il-kura għandha titwaqqaf.

Lupus erythematosus sistemiku

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, kienu rrapportati li jharrxu jew jattivaw lupus erythematosus sistemiku.

Effetti metabolici u endokrinarij

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jibdlu t-tolleranza għall-glukosju u jgħollu l-livelli ta' kolesterol, u trigliċeridi u aċidu uriku fis-serum. F'pazjenti diabetiċi jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża tal-insulina jew ta' sustanzi ipoglimiċi orali. L-użu konkomitanti ta' Sprimeo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontraindikati f'pazjenti b'diabetu mellitus (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT hu kontraindikati f'iperurikemija sintomatika (ara sezzjoni 4.3). Il-hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell tal-aċidu uriku fis-serum minhabba tnaqqis fit-tneħħija tal-aċidu uriku u jista' jwassal għal iperurikemija, jew iżidha, kif ukoll irazzan il-gotta f'pazjenti suxxettibbli.

Thiazides inaqqsu t-tneħħija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oghla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Sprimeo HCT hu kontraindikati f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċimja qawwija hafna tista' tkun sinjal ta' iperparatiroidizmu mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratiroidje.

Fotosensittività

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati b'dijuretiċi thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk reazzjoni ta' fotosensittività sseħħ waqt il-kura b'Sprimeo HCT, huwa rrakkomandat li titwaqqaf il-kura. Jekk l-ghoti mill-ġdid tad-dijuretiku huwa meħsub li jkun meħtieġ, huwa rrakkomandat li l-partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali jiġu protetti.

Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu

Hydrochlorothiazide, sulfonamid, kien assoċjat ma' reazzjoni idjosinkratika li twassal għal mijopija tranzitorja gravi u għal glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu. Is-sintomi jinkludu zieda gravi taċ-ċarezza viżwali jew uġiġh fl-ghajnej u dan isseħħ normalment fi ftit sigħat jew ġimgħat mit-tnedija tat-trattament. Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu mhux ittrattata tista' twassal għal telf permanenti tal-vista. It-trattament primarju hu t-twaqqif ta' hydrochlorothiazide kemm jista' jkun malajr. Wiehed jista' jikkunsidra trattament mediku jew kirurgiku minnufih jekk il-pessjoni intraokulari tibqa' mhux ikkontrollata. Il-fatturi ta' riskju li jista' jwasslu għal żvilupp ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' sulfonamid jew allergija għall-penisilin.

Generali

F'każ ta' diarea severa u persistenti, it-terapija b'Sprimeo HCT għandha titwaqqaf.

Bhall ma jseħħ bi kwalunkwe sustanza kontra l-pessjoni għolja, tnaqqis eċċessiv tal-pessjoni tad-demm f'pazjenti b'kardjopatiya iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardjaku jew strowk.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jseħħu f'pazjenti, iżda x'aktarx isseħħu f'pazjenti li għandhom allergija u azzma.

Sustanzi mhux attivi

Sprimeo HCT fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Sprimeo HCT fih wheat starch. Huwa indikat għan-nies li jbatu minn mard tas-*coeliac*. Pazjenti li jbatu minn allergija għal qamh (differenti mill-marda tas-*coeliac*) m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Sprimeo HCT

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tal-potassju fis-serum: L-effett tat-tnaqqis fil-potassium ta' hydrochlorothiazide jiddgħajf bl-effett ta' aliskiren li ma jhallix il-potassium jintilef. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum ikun mistenni li jitqawwa minn prodotti mediċinali oħrajn assoċjati mat-telf ta' potassium u ipokalmja (eż. diuretici kaljuretici oħrajn, kortikosteroidi, porog, ormon adrenokortikotropiku (ACTH), amphotericin, carbamazepine, penicillin G, derivati ta' salicylic acid). Bil-kontra, l-użu flimkien ma' agenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' agenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. diuretici li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun mehtieg li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' agent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b' dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum: Monitoraġġ perjodiku tal-potassium fis-serum huwa irrikmandat meta Sprimeo HCT jingħata ma' prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum (eż. digitalis glycosides, anti-aritmijaċi).

Mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) inklużi inibituri selettivi cyclooxygenase-2 (inibituri COX-2), aċidu aċetilsaliċiliku, u NSAIDs mhux selettivi: Bhal ma jiġri b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistghu jnaqqsu l-effett li għandu aliskiren. NSAIDs jistghu wkoll idgħajfu l-attività diuretika u ta' kontra l-pressjoni għolja ta' hydrochlorothiazide.

F'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-agħar, inkluż il-possibiltà ta' insuffiċjenza tal-kliwi li s-soltu terġa' tmur lura għal dak li kienet. Għalhekk l-użu ta' Sprimeo HCT flimkien ma' NSAID jehtieg attenzjoni, speċjalment f'pazjenti anzjani.

Sustanzi kontra l-pressjoni oħrajn: L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' Sprimeo HCT jista' jiżdied bl-użu fl-istess hin ta' sustanzi li jbaxxu l-pressjoni.

Tagħrif iehor dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Sustanzi kimiċi li kienu investigati b'aliskiren fi studji ta' farmakokinetika klinika kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrate, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate, digoxin, metformin, amlodipine, atorvastatin, cimetidine u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ta' rilevanza klinika ma ġew identifikati. B'hekk mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-dożaġġ għal aliskiren jew għal dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien

Interazzjonijiet ma' glikoproteina P: Fi studji ta' qabel l-użu kliniku instab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tneħhija mill-marrara ta' aliskiren. Rifampicin, li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibilità b'madwar 50% waqt studju kliniku. Indutturi oħrajn ta' P-gp (St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibilità ta' aliskiren. Għalkemm din ma ġietx investigata għal aliskiren, huwa magħruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-teħid ta' varjetà ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistgħu jżidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plażma. Għalhekk inibituri ta' P-gp jistgħu iżidu l-livelli fit-tessuti aktar mil-livelli fil-plażma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni ta' dan it-trasportatur.

Inibituri potenti ta' P-gp: Studju dwar interazzjoni b'doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is- $C_{\max}$ ta' aliskiren 75 mg b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b'doži oghla ta' aliskiren. F'indiviwi f'saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid AUC u $C_{\max}$ ta' aliskiren (150 mg) b'6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f'daqqa huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Inibituri moderati ta' P-gp: L-ġhoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irriżulta f'żieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plażma ta' aliskiren fil-preżenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tiġi rduppjata; id-doži ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-ogħla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkunu ttollerati sewwa fi provi kliniċi kkontrollati. Studji prekliniċi jindikaw li l-ġhoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Għalhekk għandha issir kawtela meta aliskiren jingħata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati oħrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

Sottostrati ta' P-gp jew inibituri dgħajfa: Ma deħru l-ebda interazzjonijiet rilevanti ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ingħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u $C_{\max}$ ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b'50%.

Inibituri tal-pompa organika ta' esportazzjoni anjonika (OATP): Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustanza ta' pompa organika ta' esportazzjoni anjonika. Għaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jingħataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tat-tronġa).

Meraq tal-grejpfrut: L-ghoti tal-meraq tal-grejpfrut ma' aliskiren wassal ghal tnaqqis fl-AUC u $s-C_{max}$ ta' aliskiren. L-ghoti tiegħu flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal ghal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ghoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal ghal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. Dan it-tnaqqis x'aktarx jgħri minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta il-joni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz tal-meraq tal-grejpfrut mill-passaġġ gastrointestinali. Għalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Sprimeo HCT.

Furosemide: Meta aliskiren ingħata ma' furosemide, l-AUC u C_{max} ta' furosemide tnaqqsu b'28% u 49% rispettivament. Għalhekk huwa irrakkomandat li l-effetti jkunu monitorati meta tinbeda u tkun qed tiġi agġustata t-terapija ta' furosemide biex dan ma jkunx sotto-utilizzat f'sitwazzjonijiet kliniċi ta' volum żejjed.

Warfarin: L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kienux evalwati.

Interazzjonijiet mal-ikel: Ikliet b'kontenut ta' xaħam għoli ntwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' hydrochlorothiazide

Meta jingħataw flimkien, il-prodott mediċinali li ġejjin jistgħu jinteragixxu ma' dijuretiċi thiazide:

Lithium: L-eliminazzjoni ta' lithium mill-kliewi titnaqqas mit-thiazides, għalhekk ir-riskju ta' tossiċità b'lithium tiżdied b'hydrochlorothiazide. L-ghotja ta' lithium ma' hydrochlorothiazide mhux irrikkmandat. Jekk din it-tahlita tkun essenzjali, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livell ta' sodium fis-serum huwa irrikkmandat waqt l-użu f'daqqa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes: Minhabba r-riskju ta' ipokalimja, hydrochlorothiazide għandu jingħata b'kawtela meta jkun assoċjat flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal *torsades de pointes*, b'mod partikulari antiirritmiċi ta' Klassi Ia u Klassi III u xi antipsikotiċi.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tas-sodju fis-serum: L-effett iponatremiku tad-dijuretiċi jista' jitqawwa bl-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal antidipressanti, antipsikotiċi, antiepilettiċi, u l-bqija. Wiehed għandu joqogħod attent meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw għal tul ta' żmien.

Pressor amines (eż. noradrenalina, adrenalina): Hydrochlorothiazide jista' jnaqqas ir-rispons ta' amini pressivi bħan-noradrenalina. Is-saħħa klinika ta' dan l-effett mhijiex ċerta u mhix biżżejjed sabiex tissuggerixxi l-użu tagħhom.

Digoxine jew glikosidi digitali oħra: Ipokalimja jew ipomanjesimija kkaġunata minn thiazide tista' ssehh bħala effett mhux mixtieq li jiffavorixxi l-bidu ta' aritmiji tal-qalb ikkaġunati minn digitalis.

Vitamina D u mluħa tal-kalċju: L-ghoti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, flimkien ma' vitamina D jew flimkien ma' mluħa tal-kalċju jista' jżid il-qawwa li biha jogħla l-kalċju fis-serum. L-użu flimkien ta' dijuretiċi tat-tip thiazide jista' jwassal għal iperkalċimja f'pazjenti predisposti għal iperkalċimja (eż. iperpartirojdiżmu, kanċer jew kundizzjonijiet riżultat tal-vitamina D) minhabba zieda fir-riassorbiment ittabulat tal-kalċju.

Agenti antidiabetiċi (eż. insulina u sustanzi antidiabetiċi mill-halq): It-thiazides jistgħu jbiddu t-tolleranza għaz-zokkor. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża tal-prodotti mediċinali antidiabetiku (ara sezzjoni 4.4). Metformin għandu jintuża b'kawtela minhabba r-riskju ta' aċidożi lattika kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali li jista' jkun hemm u li hija marbuta ma' hydrochlorthiazide.

Imblukkaturi beta u dijazossidu: L-użu konkomitanti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, ma' imblukkaturi beta jista' jżid ir-riskju ta' ipergliċemija. Djuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jkabbu l-effett ipergliċemiku ta' dijazossidu.

Prodotti mediċinali użati fil-kura tal-gotta: Aġġustament fid-doża tal-prodotti mediċinali urikosuriċi jista' jkun mehtieg minhabba li hydrochlorthiazide jista' jżid il-livell ta' aċidu uriku fis-serum. Żieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone tista' tkun mehtieġa. L-ghoti flimkien ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jista' jżid l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal allopurinol.

Sustanzi antikolinergiċi u prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw il-motilità gastrika: Il-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide tista' tiżied b'sustanzi antikolinergiċi (eż. atropina, biperiden), mid-dehra minhabba tnaqqis fil-moviment gastrointestinali spontanju u r-rata ta' tbatil tal-istonku. Għall-kuntrarju, hu anticipat li sustanzi prokinetiċi bħač-čisaprida jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide.

Amantadina: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi kkawżati minn amantadina.

Raži ta' skambju anjoniku: L-assorbiment ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jonqos permezz ta' kolestiramina jew kolestipol. Dan jista' jwassal għal effetti sottoterapewtiċi tad-dijuretiċi thiazide. Madanakollu, l-ghoti ta' doži ta' hydrochlorthiazide u raža b'tali mod li ma jgħibtux flimkien u allura hydrochlorthiazide jingħata mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4-6 sigħat wara li jingħataw ir-raži inaqqas b'ħafna l-interazzjoni.

Sustanzi ċitotossiċi: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta' sustanzi ċitotossiċi (eż. ċiklofosfamid, methotrexate) u jsaħhu l-effetti majelosoppressivi tagħhom.

Rilassanti tal-muskoli skelettriċi li mhumx depolarizzanti: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, isaħhu l-azzjoni ta' derivati ta' curare.

Alkoħol, barbiturati u narkotiċi: L-ghoti flimkien ta' dijuretiċi thiazide ma' sustanzi li għandhom ukoll effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demem (eż. billi jnaqqsu l-attività simpatetika tas-sistema nervuża ċentrali jew il-važodilatazzjoni diretta) jista' jwassal biex titqawwa l-pressjoni baxxa mal-waqqaf.

Metildopa: Kien hemm rapporti iżolati ta' anemija emolitika li seħhet meta hydrochlorthiazide intuża flimkien ma' metildopa.

Jodju bħala sustanza ta' kuntrast: F'każ ta' deidrazzjoni kkaġunata minn dijuretiċi, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza renali akuta, speċjalment b'doži għoljin ta' prodotti ta' jodju. Il-pazjenti għandhom jiġu riidratati qabel l-ghoti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx taghrif dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku fi frien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi ohra li jahdmu direttament fuq RAAS kienu assoċjati ma' malformazzjonijiet tal-feti u mwiet tal-frieħ meta intużaw waqt it-tieni u t-tielet trimestru. Hemm esperjenza limitata b'hydrochlorthiazide waqt it-tqala, speċjalment waqt l-ewwel trimestru. Studji fl-annimali mhumex suffiċjenti.

Hydrochlorthiazide jghaddi minn ġol-plaċenta. Fuq bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni farmakoloġika ta' hydrochlorthiazide l-użu tiegħu waqt it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni tal-plaċenta u l-fetu u jista' jikkawża effetti fil-fetu u fit-tarbija tat-twelid bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u trombocitopenija.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-edima waqt il-ġestazzjoni, pressjoni għolja waqt it-tqala jew qabel l-eklampsja minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni tal-plaċenta, minghajr effett ta' benefiċċju fuq il-progress tal-marda.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-pressjoni għolja essenzzjali waqt it-tqala hlief f'sitwazzjonijiet rari fejn ma jkun jista' jintuża l-ebda trattament ieħor.

Ma sarux studji kliniċi speċifiċi b'din it-tahlita, għalhekk Sprimeo HCT m'ghandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala jew f'nisa li qed jippjanaw biex johorġu tqal u huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3). Għandha ssir bidla għal kura alternattiva xierqa qabel ma tkun ippjanta tqala. Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddigh

Mhux magħruf jekk aliskiren jghaddix fil-halib tal-mara. Aliskiren għadda fil-halib ta' firien li kienu qed ireddghu.

Hydrochlorthiazide jghaddi ġol-halib tal-bniedem bi kwantitajiet żgħir. Thiazides f'dożi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-halib.

L-użu ta' Sprimeo HCT matul it-treddigh mhuwiex irrakkomandat. Jekk Sprimeo HCT jintuża waqt it-treddigh, id-dożi għandhom jinzammu kemm jista' jkun baxxi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Sprimeo HCT x'aktax ma jaffettwax il-hila biex ssuq u thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' terapija kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Tahlita aliskiren/hydrochlorothiazide

Is-sigurtà ta' Sprimeo HCT kienet evalwata f'9 provi kliniċi b'aktar minn 3,900 pazjent, inklużi aktar minn 700 ikkurati għal aktar minn 6 xhur, u 190 għal aktar minn sena. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi wriet li m'hemmx assoċjazzjoni mas-sess, età, indiċi tal-massa tal-ġisem, razza jew etniċità. Kura b'Sprimeo HCT kellha frekwenza globali ta' esperjenzi avversi b'dożi sa' 300 mg/25 mg simili għall-plaċebo. Reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu hfief fin-natura tagħhom u rarament kienu jehtieġu twaqqif tat-terapija. L-aktar reazzjoni avversa tal-medicina komuni osservata b'Sprimeo HCT hija dijarea. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rappurtati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Sprimeo HCT (aliskiren u hydrochlorothiazide) u elenkati fil-paragrafi rispettivi dwar il-komponenti individwali jistgħu jseħħu b'Sprimeo HCT.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht hija definita permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjeta' tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Dijarea

Dijarea: Id-dijarea hija reazzjoni avversa għall-medicina marbuta mad-doża għal aliskiren. Fi provi klinici kontrollati, il-frekwenza ta' dijarea f'pazjenti kkurati b'Sprimeo HCT kienet 1.3% meta mqabbla ma' 1.4% f'pazjenti kkurati b'aliskiren jew 1.9% f'pazjenti kkurati b'hydrochlorothiazide.

Potassium fis-serum: Fi prova klinika kbira ikkontrollata bi placebo, l-effetti opposti ta' aliskiren (150 mg jew 300 mg) u hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fuq il-potassium fis-serum bejn wiehied u iehor ibbilanċaw lill-xulxin f'ħafna pazjenti. F'pazjenti oħrajn, wiehied jew l-iehor mill-effetti jista' jiddomina. Għandhom jiġu imkejla il-livelli tal-potassium fis-serum b'mod peridiku sabiex jiġi magħruf jekk hemmx żbilanċ tal-elettroliti f'pazjenti li għandhom riskju f'intervalli xierqa (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tagħrif iehor dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi oħrajn li kienu rrapportati qabel b'wiehied mill-komponenti individwali jistghu jseħhu b'Sprimeo HCT anki jekk ma dehrux waqt provi klinici.

Aliskiren

Kura b'aliskiren sa 300 mg wasslet għal frekwenza ta' reazzjonijiet avversi simili għall-placebo. Reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu ħfief u mumentanji fin-natura u rari kienu jehtiegu t-twaqqif tat-terapija. L-aktar effett avvers tal-medicina komuni huwa dijarea.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina magħrufa għall-aliskiren huma pprezentati fit-tabella hawn taht bl-użu tal-istess konvenzjoni kif imfisser qabel għat-tahlita fissa.

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: Sturdament

Disturbi vaskulari

Mhux komuni: Pressjoni baxxa

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Dijarea

Disturbi fis-sistema immuni

Rari: Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Mhux komuni: Raxx, reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs), nekroliżi epidermali tossika (TEN) u reazzjonijiet mukużi fil-ħalq

Rari: Anġioedima

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: Artralġja

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Mhux komuni: Insuffiċjenza akuta tal-kliwi, indeboliment tal-kliwi

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Mhux komuni: Edima periferali

Investigazzjonijiet

Komuni: Iperkalimja

Rari: Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit

Rari: Żieda fil-kreatinina tad-demem

Angjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehhew waqt il-kura b'aliskiren. Fi provi kliniċi kkontrollati, angjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehhew b'mod rari waqt il-kura b'aliskiren b'rati li setgħu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Kazijiet ta' angjoedema jew sintomi li jissuggerixxu angjoedema (nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu wkoll irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedema jew sintomi li jissuggerixxu angjoedema, li f'xi kazijiet kienet assoċjata mal-ġhoti ta' mediċini oħrajn magħrufa li jikkawżaw angjoedema, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-ACE jew l-ARBs).

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu rrappurtati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva/ angjoedema (l-aktar tbatija biex tiehu n-nifs jew tibra', raxx, ħakk, ħorriqija jew nefha tal-wiċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xofftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jgħamlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artralġja għet irrappurtata f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'xi kazijiet dan sehh bħala parti minn reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 perċentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll b'agenti oħra li jahdmu fuq is-sistema renin-angiotensin, bhall-ACEI u l-ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agent oħra li jahdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ġhoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'diabette mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwix rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, kliewi li ma jahdmux tajjeb u każi ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu f'riskju (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm ukoll rapporti ta' edima periferali, zieda fil-kreatinina fid-demm u reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs), inkluża n-nekroliżi epidermali tossika (TEN) u reazzjonijiet mukużi fil-halq.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide għe preskritt b'mod estensiv għal hafna snin, spiss f'dożi oghla minn dawg li jinsabu f'Sprimeo HCT. Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin għew irrappurtati f'pazjenti li ngħataw kura b'dijuretiċi thiazide biss, inkluż hydrochlorothiazide:

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Rari:	Tromboċitopenija, xi kultant b'purpura
Rari hafna:	Agranuloċitosi, dipressjoni tal-mudullun tal-għadam, anemija emolitika, lewkopenija
Mhux magħruf:	Anemija aplastika

Disturbi fis-sistema immuni

Rari hafna:	Sensittività eċċessiva
-------------	------------------------

Disturbi tal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni hafna:	Ipokalimja
Komuni:	Iperuriċemija, ipomanjesimija, iponatrija
Rari:	Iperkalċimija, Iperglicemija, l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-aghhar
Rari hafna:	Alkolozi iperkloremika

Disturbi psikjatriċi

Rari:	Dipressjoni, disturbi fl-irqad
-------	--------------------------------

Disturbi fis-sistema nervuża

Rari:	Sturdament, uġiġh ta' ras, parestezija
-------	--

Disturbi fl-għajnejn

Rari:	Indeboliment fil-vista
Mhux magħruf:	Glawkoma gravi fl-angolu tal-għeluq

Disturbi fil-qalb

Rari:	Arritemiji kardijaci
-------	----------------------

Disturbi vaskulari

Komuni:	Pressjoni baxxa mal-waqqaf
---------	----------------------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari hafna:	Distress respiratorju (inkluż pulmonite u edima fil-pulmuni).
-------------	---

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Tnaqqis fl-apetit, dardir hafif u remettar
Rari:	Skumduja fl-addome, stitikezza, dijarea
Rari hafna:	Pankreatite

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Rari:	Kolestazi ġol-fwied, suffeja
-------	------------------------------

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni:	Urtikarja u forom ohrajn ta' raxx
Rari:	Reazzjonijiet ta' fotosensittività
Rari hafna:	Reazzjonijiet fil-ġilda bħal f' lupus erythematosus, riattivazzjoni ta' lupus erythematosus fil-ġilda, vaskulite li tinnekrotizza u nekroliżi epidermali tossika
Mhux magħruf:	Eritema multiformi

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Mhux magħruf:	Spazmi fil-muskoli
---------------	--------------------

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

Mhux magħruf:	Disfunzjoni fil-kliewi, indeboliment sever tal-kliewi
---------------	---

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Komuni:	Impotenza
---------	-----------

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Mhux magħruf:	Astenja, deni
---------------	---------------

Investigazzjonijiet

Komuni hafna:	Żieda fil-kolesterol u t-trigliceridi
Rari:	Glikosurja

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx taghrif dwar il-kura ta' doża eċċessiva b'Sprimeo HCT. L-aktar haga li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jbaxxi l-pressjoni.

Doża eċċessiva b'hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' nuqqas ta' elettroliti (ipokalmija, ipoklorimja, iponatrija) u deidratazzjoni li tiġi minn dijurezi eċċessiva. L-aktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalmija tista' twassal għall spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aktar evidenti assoċjati mal-użu fl-istess hin ta' digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali kontra l-aritmiji. Għandu jinbeda trattament ta' support jekk jkun hemm ipotensjoni sintomatika.

Fi studju mwettaq f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodijalisi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-dijalisi kien baxx ($< 2\%$ tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-dijalisi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espożizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Inibitur tar-renin (aliskiren) f'tahlita ma' dijuretiċi (hydrochlorothiazide), Kodiċi ATC: C09XA52

Sprimeo HCT jikkombina żewġ sustanzi kontra l-pressjoni għolja biex jikkontrolla il-pressjoni tad-dem u f'pazjenti bi pressjoni għolja naturali: Aliskiren li jgħamel parti minn klassi ta' inibituri tar-renin diretti u hydrochlorothiazide minn klassi ta' dijuretiċi thiazide. It-tahlita ta' dawn iż-żewġ sustanzi b'mekkaniżmi ta' azzjoni kumplementari tipprovdi effett addittiv kontra l-pressjoni għolja, u jbaxxi l-pressjoni bi grad akbar minn kull wieħed mill-komponenti meħudin waħidhom.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi r-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensin f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwat li aġenti oħrajn li jinibixxu r-RAAS (inibituri tal-enzimi li jikkonvertu l-enzimi (ACEI) u imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw żieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' aġenti kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin sa' issa.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja darba kuljum ta' aliskiren b'doži ta' 150 mg u 300 mg ikkawżaw tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-dem sistolika u diastolika li nżammu fuq perijodu shih ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-doži (b'hekk żammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-ogħla u l-anqas għar-rispons diastoliku sa' 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaxxi l-pressjoni deher wara gimgħatejn. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura li ngħatat fit-tul (12-il xahar), u ma kienetx tiddependi mill-eż, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem u razza.

Hemm studji dwar terapija ikkombinata għal aliskiren miżjud ma' dijuretiku hydrochlorothiazide, l-imblukkatur tal-kanali tal-calcium amlodipine u l-l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu effikaċji u tollerati sew.

L-effikaċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Inghataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 ġimgħa bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il ġimgħa, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 ġimgħa. Matul medda ta' 12-il ġimgħa, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dozi magħzula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmm kienu sinjifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-soghla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarrea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 ġimgħat f'754 anzjan bi pressjoni għolja (≥ 65 sena) u pazjenti anzjani hafna (30% ≥ 75 sena) l-ghoti ta' aliskiren b'dozi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdew tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demmm (kemm sistolika u dijastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis iehor fil-pressjoni tad-demmm meta nġhataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dozi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doża u l-ebda effett fuq r-rata tal-polz f'pazjenti ikkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Meta twaqqfet it-terapija, l-pressjoni reġġhet lura għall-livelli tal-linja bażi fuq perijodu ta' numru ta' ġimgħat, mingħajr ma kien hemm effett rebound għall-pressjoni tad-demmm jew PRA.

Waqt studju li dam għaddej 36 ġimgħa fost 820 pazjent b'disfunzjoni iskemika tal-ventrikolu xellugi, ma deher l-ebda tibdil fl-immudellar mill-ġdid tal-ventrikolu li kien evalwat permezz tal-volum sistoliku aħhari tal-ventrikolu xellugi b'aliskiren meta mqabbel mal-placebo fil-quċcata tat-terapija ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, tehid l-isptar minhabba infart, attakki tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt għal għarrieda wara li l-pazjent kien reġa' gie f'sensih kienu jixbhu lil xulxin fil-grupp mogħti aliskiren u fil-grupp mogħti l-placebo. Madanakollu, f'pazjenti mogħtija aliskiren kien hemm rata oġhla b'mod qawwi ta' iperkalemija, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliwi meta mqabbel mal-grupp mogħti l-placebo.

Aliskiren kien evalwat għall-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliwi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliwi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) bi jew mingħajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demmm fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien taħlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta gie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kienux se jibbenefikaw minn aliskiren. Riżultati ta' studji preliminari indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.09 favur placebo (95% *Confidence Interval*: 0.97, 1.22, 2-sided $p=0.17$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' kondizzjonijiet avversi serji b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo għal kumplikazzjonijiet renali (4.7% kontra 3.3%), iperkalemija (36.9% kontra 27.1%), pressjoni baxxa (18.4% kontra 14.6%) u puplesija (2.7% kontra 2.0%). L-inċidenza akbar ta' puplesija mhux fatali kienet oġhla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

Hydrochlorothiazide

Is-sit ta' fejn jahdmu d-dijuretiċi thiazide huwa l-aktar it-tubu distali konvolut renali. Intwera li hemm riċettur li għandu affinità għolja fil-kortiċi renali bħala s-sit ewlieni fejn jehel u jahdem id-dijuretiku thiazide u jiġi inibit it-trasport ta' NaCl fit-tubu distali konvolut. Il-mod ta' kif jahdmu d-dijuretiċi thiazide huwa permezz tal-inibizzjoni tas-simportatur Na^+Cl^- billi jikkompeti għas-sit tas- Cl^- , b'hekk jeffettwa il-mekkaniżmi li bihom jerggħu jiġu assorbiti l-elettroliti: iżid direttament l-eskrezzjoni ta' sodium u chloride b'madwar l-istess ammont, u indirettament b'din l-azzjoni dijuretika billi jnaqqas il-volum tal-plażma, b'konsegwenza ta' zidiet fl-attività tar-renin fil-plażma, sekrezzjoni ta' aldosterone u telf tal-potassium fl-awrina tnaqqis tal-potassium fis-serum.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

L fuq minn 3,900 pazjent bil-pressjoni għolja irċieview Sprimeo HCT darba kuljum fi provi kliniċi.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja ta' Sprimeo HCT ipprovdiet tnaqqis dipendenti fuq id-doża kemm fil-pressjoni sistolika kif ukoll dijastolika li nżammu fuq il-perijodu kollu tal-24 siegħa intervall bejn id-doži. L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgha u l-akbar effett jidher l-aktar wara 4 ġimghat. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura fit-tul, u ma kienx jiddependi fuq l-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem jew etniċità. L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' doża waħda tat-taħlita inżamm għal 24 siegħa. Meta twaqqfet il-kura b'aliskiren (aliskiren b'hydrochlorothiazide jew minghajru miżjud), il-pressjoni tad-demmm marret lura għal-linja bażi b'mod gradwali (3-4 ġimghat) minghajr ma deher ebda effett *rebound*.

Sprimeo HCT kien studjat fi prova ikkontrollata bi placebo li kienet tinkludi 2,762 pazjent bil-pressjoni għolja bil-pressjoni dijastolika ≥ 95 mmHg u < 110 mmHg (pressjoni medja tal-linja bażi ta' 153.6/99.2 mmHg). F'dan l-istudju, Sprimeo HCT f'doži minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ikkawżaw tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sistolika/dijastolika) minn 17.6/11.9 mmHg sa 21.2/14.3 mmHg, rispettivament, imqabbla ma' 7.5/6.9 mmHg bil-placebo. L-akbar tnaqqis tal-pressjoni b'dawn id-doži imħalta kienu akbar b'mod sinifikanti minn daww miksuba bid-doži rispettivi ta' aliskiren u hydrochlorothiazide użati waħidhom. It-taħlita ta' aliskiren u hydrochlorothiazide innnewtralizzat iż-żieda reattiva ta' PRA ikkawżata minn hydrochlorothiazide.

Meta tingħata f'pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja u li għandhom pressjoni għolja hafna (pressjoni sistolika ≥ 160 mmHg u/jew pressjoni dijastolika ≥ 100 mmHg), doži ta' Sprimeo HCT minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg mogħtija mingħajr titrazzjoni tad-doża aktar minn monoterapija wrew rati ta' kontroll tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ($< 140/90$ mmHg) meta imqabbla ma' monoterapija rispettivi. F'din il-popolazzjoni, Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ipprovdiet tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm minn 20.6/12.4 mmHg sa 24.8/14.5 mmHg, li kienu superjuri b'mod sinifikanti għal monoterapija rispettivi. Is-sigurtà tat-terapija kombinata kienet simili għall-monoterapija rispettivi kienet x'kienet is-severità tal-pressjoni għolja u irrispettivament minn jekk kienx hemm ukoll riskji kardjovaskulari. Pressjoni baxxa u kazijiet avversi relatati ma kienux komuni bil-kura kombinata bl-ebda żieda f'pazjenti anzjani.

Fi studju fuq 880 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'aliskiren 300 mg, it-taħlita aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 15.8/11.0 mmHg, li kienet akbar b'mod sinifikanti minn monoterapija b'aliskiren 300 mg. Fi studju b'722 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'hydrochlorothiazide 25 mg, it-taħlita ta' aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 16.78/10.7 mmHg, li kienu akbar b'mod sinifikanti mill-monoterapija b'hydrochlorothiazide waħdu.

Fi prova klinika ohra, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Spimeo HCT hċ kienet evalwata f'489 pazjent obeż bi pressjoni għolja li ma wrewx rispons għal hidrochlorothiazide 25 mg (linja bażi tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmi 149.4/96.8 mmHg). F'din il-popolazzjoni li hi diffiċli biex tikkura, Spimeo HCT ikkawza tnaqqis fil-pressjoni (sistolika/dijastolika) ta' 15.8/11.9 mmHg imqabbel ma' 15.4/11.3 mmHg għal irbesantan/hidrochlorothiazide, 13.6/10.3 mmHg għal amlodipine/hidrochlorothiazide u 8.6/7.9 mmHg għal monoterapija b'hydrochlorothiazide, b'sigurtà simili għal monoterapija b'hydrochlorothiazide.

Fi studju f'183 pazjent randomised bi pressjoni għolja severa (medja tal-pressjoni dijastolika bilqiegħda ta' ≥ 105 u < 120 mmHg), kura b'kors ta' aliskiren bl-opzjon li jizdied hidrochlorothiazide 25 mg deher li kien sigur u effikaċji biex ibaxxi l-pressjoni.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-biodisponibilità assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaham naqqsu is- C_{max} b' 85% u l-AUC b'70%. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jingħata darba kuljum u l-livelli ta' stat fiss huma darbiejn oghla minn dik li tintlaħq bl-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Wara li jingħata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fss hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirx b'mod estensiv fl-ispazju extravaskulari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Metabolizmu u eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren jiġi eliminat b'ħala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (irkupru tad-doża orali radjuattiva = 91%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi metabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metabolizmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tingħata mill-ħalq. Wara l-ġhotja minn ġol-vina, it-tnehhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/h.

Il-kwalità lineari

L-esponiment għal aliskiren zied ftit b'mod aktar minn proporzjonali għaž-żieda fid-doża. Wara li tingħata doża waħda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm żieda ta' ~2.3 u 2.6-il darba fl-AUC u s- C_{max} rispettivament. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mill-proporzjon mad-doża ma ġewx identifikati. Mekkanizmu possibbli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sil tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tnehhija mill-fwied u mill-marrara.

Hydrochlorothiazide

Assorbiment

L-assorbiment ta' hidrochlorothiazide, wara doża mill-ħalq, huwa mgħaġġel (t_{max} madwar sagħtejn). Iż-żieda fil-medja tal-AUC hija lineari u fi proporzjon mad-doża fil-medda terapewtika.

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' hidrochlorothiazide, jekk hemm għandu tifsira klinika minima. Il-bijodisponibilità assoluta ta' hidrochlorothiazide hija ta' bejn 70% wara l-ġhoti mill-ħalq.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher huwa minn 4-8 l/kg. Hydrochlorothiazide li jiċċirkola huwa mwahħal ma' proteini tas-serum (40-70%), l-aktar mal-albumina tas-serum. Hydrochlorothiazide jakkumula wkoll fl-eritroċiti f'bejn wiehded u iehor 3 darbiet aktar mill-livell li jkun hemm fil-plażma.

Metabolizmu u eliminazzjoni

Hydrochlorothiazide ġeneralment jiġi mneħħi bħala sustanza mhux mibdula. Hydrochlorothiazide jitneħħa mill-plażma b' medja tal-*half-life* ta' bejn 6 u 15-il siegħa fil-fażi ta' eliminazzjoni terminali. M'hemmx bidla fil-kinetiki ta' hydrochlorothiazide minn dożi ripetuti, u l-akkumulazzjoni hi minima meta tingħata doża darba kuljum. Hemm aktar minn 95% tad-doża assorbita li tiġi mneħħija bħala sustanza mhux mibdula fl-awrina. It-tneħħija renali hija magħmula minn filtrazzjoni passiva u sekrezzjoni attiva għal ġot-tubu ż-żgħir renali.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Wara li jingħataw pilloli ta' Sprimeo HCT, il-medji tal-hin tal-quċċati tal-konċentrazzjoni huwa fi żmien siegħa għal aliskiren u 2.5 siegħa għal hydrochlorothiazide.

Ir-rata u l-livell ta' assorbiment ta' Sprimeo HCT huma ekwivalenti għal biodisponibilità ta' aliskiren u hydrochlorothiazide meta jingħataw bħala monoterapiji individwali. L-effett li deher bl-ikel kien simili għal Sprimeo HCT bħal dak tal-monoterapiji individwali.

Karatteristiċi f'pazjenti

Sprimeo HCT intwera li huwa effettiv bħala kura li tingħata darba kuljum kontra l-pressjoni għolja f'pazjenti aduti, ikun x'ikun is-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-etniċità.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren mhumieq effettwati b'mod sinifikanti f'pazjenti b'mard tal-fwied ħafif għal moderat. B'hekk, mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat. M'hemmx dejta dwar pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied ikkurati b'Sprimeo HCT. Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Fil-preżenza ta' indeboliment tal-kliwi, il-quċċata medja tal-livelli tal-plażma u l-valuri AUC ta' hydrochlorothiazide jizjeddu u r-rata ta' tneħħija tal-awrina tonqos. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi bejn ħafif u moderat, dehret żieda tripla fl-AUC ta' hydrochlorothiazide. F'pazjenti b'indeboliment renali qawwi dehret żieda ta' 8 darbiet fl-AUC. Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti li jbatu minn anurja jew indeboliment renali sever ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u l-użu konkomitanti ta' Sprimeo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetiki ta' aliskiren kienu evalwati f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ghoti ta' doża waħda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiki ta' aliskiren (bidla fis- C_{max} ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b'saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b'mod qawwi l-farmakokinetiki ta' aliskiren f'pazjenti b'ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jingħata lil pazjenti b'ESRD li qed jingħataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f'dawn il-pazjenti. Madanakollu, l-użu ta' aliskiren mhuwix irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża tal-bidu għall-pazjenti anzjani. Tagħrif limitat jissuggerixxi li t-tneħħija sistemika ta' hydrochlorothiazide tonqos kemm f'individwi anzjani b'saħħithom kif ukoll f'dawk bi pressjoni għolja meta mqabbla ma' voluntiera żgħira b'saħħithom.

M'hemmx dejta farmakokinetika għall-popolazzjoni pedjatrika.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Studji b'aliskiren dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq is-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew funzjoni kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità f'annimali minn dozi ripetuti kienu konsistenti mal-irritazzjoni lokali li hi maghrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren. Ma nstabx li kien hemm xi potenzjal karċinoenu għal aliskiren fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq ġrieden transġeniċi li dam 6 xhur. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-għamja li kien registrat fi firien b'doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kienux statistikament sinifikanti. Aliskiren ma kellux potenzjal mutaġeniku, tossiċità fuq l-embriju-fetu jew teratoġeniċità. Il-fertilità, żvilupp ta' qabel it-twelid u ta' wara t-twelid ma kienux effettwati fil-firien.

Evalwazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku biex jindikaw il-bżonn li jingħata hydrochlorothiazide fi bnedmin kienu jinkludu essejs ġenotossiċi u tossiċità riproduttiva u studji dwar kanċeroġeniċità f'annimali gerriema. Hemm dejta kliniċi estensivi għal hydrochlorothiazide u dawn kienu riflessi fis-sezzjonijiet rilevanti.

Is-sejbiet osservati fl-istudji ta' tossiċità ta' ġimagħtejn u 13-il ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk osservati qabel b'monoterapiji ta' aliskiren u hydrochlorothiazide. Ma kienu osservati l-ebda sejbiet ġodda jew mhux mistennija ta' rilevanza għall-użu uman. Żieda fil-vakwolazzjoni ċellulari taż-żona glomerulosa tal-glandola adrenali kienet osservata waqt l-istudju ta' tossiċità ta' 13-il ġimgħa fil-firien. Is-sejba kienet osservata f'annimali kkurati b'hydrochlorothiazide iżda mhux f'dawk l-annimali li rċievew aliskiren wahdu jew sustanza mingħajr il-medicina. Ma kienx hemm evidenza li din is-sejba kienet akbar fit-tahlita aliskiren/hydrochlorothiazide minhabba li denret biss f'qawwa minima fl-annimali kollha.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Lactose monohydrate
Wheat starch
Povidone
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous
Talc

Kisja:

Talc
Hypromellose
Macrogol
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)
Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

24 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji PA/Alu/PVC – Alu:
Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50 jew 56 pillola.
Pakketti b'ħafna li jkun fihom 90, 98 jew 280 pillola.

Folji PVC/ polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) – Alu:
Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 jew 98 pillola.
Pakketti b'wiehed (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 56 x 1 pillola.
Pakketti b'ħafna li fihom 280 pillola.
Pakketti b'ħafna (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 98 x 1 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jew tal-qawwiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/021-040

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

23.06.2011

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bħala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

Sustanzi mhux attivi: Kull pillola fiha 25 mg lactose monohydrate u 24.5 mg wheat starch.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola vjola bajda, konvessa miż-żewġ naħat, b'għamla ovali miksija b'rita stampata b' "CVI" fuq naħa u "NVR" fuq l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Għall-kura ta' pressjoni għolja naturali f'adulti.

Sprimeo HCT huwa indikat f'pazjenti li jkollhom pressjoni tad-demmi li ma tkunx qed tiġi ikkontrollata sew b'aliskiren jew hydrochlorothiazide użati waħidhom.

Sprimeo HCT huwa indikat bħala terapija ta' sostituzzjoni f'pazjenti li jkunu kontrollati sew b'aliskiren u hydrochlorothiazide, mogħtija flimkien, bl-istess livell ta' doża tat-taħlita.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża irrikmandata ta' Sprimeo HCT hija pillola waħda kuljum. Sprimeo HCT għandu jittiehed ma' iklja hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-gurnata. Il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Sprimeo HCT.

L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgha u l-akbar effett ġeneralment jidher fi żmien 4 ġimghat.

Pożoloġija f'pazjenti li ma jkunux ikkontrollati sew b'monoterapija ta' aliskiren jew hydrochlorothiazide

Jista' jkun irrikmandat li d-doża taż-żewġ komponenti individwali tiġi miżjuda bil-mod b'mod individwali qabel ma' jkunu maqluba għat-taħlita fissa. Meta jkun xieraq fis-sens kliniku, bidla diretta mill-monoterapija għat-taħlita fissa tista' tiġi ikkunsidrata.

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg jista' jingħata f'pazjenti li jkollhom il-pressjoni tad-demmi li ma tkunx ikkontrollata kif jixraq b'aliskiren 300 mg jew hydrochlorothiazide 12.5 mg waħidhom jew b'Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg.

Jekk il-pressjoni tibqa' ma tkunx ikkontrollata wara 2-4 ġimghat ta' kura, d-doża tista' tiġi titrata sa massimu ta' Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kuljum. Id-dożar għandu jkun individwalizzat u aġġustat skond ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Požoloġġja bħala terapija ta' sostituzzjoni

Għall-konvenjenza, pazjenti li jkunu qed jirċievu aliskiren u hydrochlorothiazide minn pilloli separati jistgħu jinqalbu għall-pillola ta' tahlita fissa ta' Sprimeo HCT li fiha l-istess doži tal-komponenti.

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT huwa kontra-indikat għall-użu f'pazjenti b'nuqqas ta' produzzjoni ta' awrina u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) < 30 ml/min/1.73 m²). L-użu konkomitanti ta' Sprimeo HCT ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) jew impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif għal moderat (ara sezzjoni 5.2). Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Pazjenti anzjani (minn 65 sena 'l fuq)

Id-doża inizjali ta' aliskiren irrakkomandata għal pazjenti anzjani hi ta' 150 mg. Ma dehritx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmi meta d-doża żdiedet għal 300 mg fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Pazjenti pedjatriċi

Sprimeo HCT mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena peress li m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1), jew għal xi derivati oħrajn ta' sulphonamide.
- Storja ta' anġjoedima b'aliskiren.
- Anġjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Anuriġa.
- Indeboliment renali sever (GFR < 30 ml/min/1.73 m²).
- Ipokaliġmja refrattorja, iponatrimija, iperkalċimja u iperuriċemija sintomatika.
- Indeboliment epatiku sever.
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (eż. quinidine), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Kienu rrappurtati pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalemija u bidliet fil-funzjoni renali (inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi) f'individwi suxxettibbli, speċjalment meta ġew ikkombinati prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone permezz tal-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) mhuwiex rakkomandat.

L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Insuffiċjenza tal-qalb

Aliskiren għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva serja (klassi funzjonali III-IV tal-Assoċjazzjoni Tal-Qalb ta' New York (NYHA)). Sprimeo HCT għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb minhabba tagħrif limitat dwar l-effikaċja klinika u s-sigurtà.

Anġjoedima

Bħal b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin –angiotensin, anġjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu anġjoedima (nefha fil-wieċċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew il-ilsien) kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' anġjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu anġjoedima, li f'xi każijiet sehhet wara użu ta' mediċini oħra li jistgħu jikkawżaw anġjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bi storja ta' anġjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu anġjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' anġjoedima, u pazjenti bħal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk anġjoedima ssehh, Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfiegħu għalkollox u ma jergawx ifiġġu. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tingħata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-miżuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuħa.

Pazjenti nieqsa mis-sodju u/jew volum

F'pazjenti nieqsa mis-sodju/jew nieqsa mill-volum, bħalma huma dawk li qed jirċievu dozi qawwijia ta' diuretiċi, tista' taqa' l-pressjoni b'mod sintomatiku wara t-tnedija tat-trattament b'Sprimeo HCT. Sprimeo HCT għandu jintuża biss wara li ssir korrezzjoni ta' nuqqas eżistenti minn qabel ta' sodju u/jew tal-volum.

Żbilanċ tal-elettroliti

It-trattament b'Sprimeo HCT għandu jibda biss wara li ssir korrezzjoni tal-ipokalemija u ta' kwalunkwe ipomanjesimija koeżistenti. Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jraġżnu milli jkun hemm qawmien għdid ta' ipokalemija jew iżidu ipokalemija eżistenti minn qabel. Id-dijuretiċi thiazide għandhom jingħataw b'kawtela lil pazjenti b'kundizzjonijiet li jinvolvu telfien imsahħah tal-potassju, ngħidu aħna nefropatiji li jwasslu għal telf ta' melh u indeboliment prerenali (kardjoġeniku) tal-funzjoni tal-kliwi. Jekk l-ipokalemija tiżviluppa waqt it-terapija b'hydrochlorothiazide Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm stabbiltà korretta fil-bilanċ tal-potassju. Għalkemm l-ipokalemija tista' tiżviluppa bl-użu ta' dijuretiċi thiazide, terapija fl-istess waqt b'aliskiren tista' tnaqqas l-ipokalemija ikkawżata mid-dijuretiċi. Ir-riskju ta' ipokalemija huwa akbar f'pazjenti b'ċirrozi tal-fwied, pazjenti li jkunu qed jingħataw dijurezi mgħagħla, pazjenti li ma jkunux qed jiehdu ammont xieraq ta' elettroliti u pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija fl-istess hin b'kortikosteroidi jew ormon adreno-kortikotropiku (ACTH) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Minn-naħa l-oħra, zidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u dawn jistgħu jihraxu bl-użu konkomitanti ta' sustanzi oħra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-għoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.5 u 4.8).

Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jraġżnu qawmien għdid ta' iponatrimija u alkalozi ipokloremika jew iżidu iponatrimija eżistenti minn qabel. Kien hemm iponatrimija, akkumpanjata b'sintomi newroloġiċi (dardir, diżorjentazzjoni progressiva, apatija). It-trattament b'hydrochlorothiazide għandu jinbeda biss wara li ssir korrezzjoni ta' iponatremija eżistenti minn qabel. Fil-każ li tiżviluppa iponatremija gravi jew malajr waqt it-terapija b'Sprimeo HCT, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm in-natremija ma terġax lura għan-normal.

M'hemmx evidenza li Sprimeo HCT jista' jnaqqas jew jevita iponatrimija ikkawżata mid-dijuretiċi. In-nuqqas tal-chloride ġeneralment ikun hafif u s-soltu ma jkunx hemm bżonn ta' kura.

Il-pazjenti kollha mogħtija d-dijuretiċi thiazide għandhom ikunu mmonitorjati minn żmien għal żmien minhabba żbilanċi fl-elettroliti, b'mod partikulari fil-potassju, fis-sodju u fil-manjesju.

Thiazides jnaqqsu t-tnehhija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oġhla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Sprimeo HCT hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċimija qawwija tista' tkun sinjal ta' iperparatajrojdizmu moħbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratajrojd.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi

Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jwaqqgħu l-azotemija f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi. Meta Sprimeo HCT jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ minn żmien għal żmien tal-elettroliti tas-serum inkluż il-livelli tal-potassju, tal-kreatinina u tal-aċidu uriku fis-serum. Sprimeo HCT hu kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-kliewi jew anurija (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali minn ħafif għal moderat ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Sal-lum għad m'hemmx esperjenza dwar l-użu periklu ta' Sprimeo HCT f'pazjenti li riċentement ħadu trapjant tal-kliewi.

Bħal sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, għandu jkun hemm attenzjoni meta aliskiren jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippredisponu għal disfunzjoni tal-kliewi bħal ipovolimja (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliewi. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Indeboliment akut tal-kliewi, li jerga' lura meta titwaqqaf il-kura, kien irrappurtat f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'każ li jseħħ xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliewi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

Indeboliment epatiku

Thiazides għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'funzjoni epatika indebolita jew mard tal-fwied li jkun qed javvanza, peress li tibdil żgħir tal-fluwidi u l-elettroliti jista' jippreċipita koma epatika. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża inizjali f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn ħafif għal moderat. Ma hemmx l-ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' Sprimeo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

M'hemmx esperjenza klinika b'Sprimeo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Inibituri moderati ta' P-gp

L-ghotja fl-istess hin ta' aliskiren 300 mg ma' ketoconazole 200 mg jew verapamil 240 mg wasslet għal zieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Għalhekk, għandha ssir kawtela meta aliskiren jingħata ma' inibituri ta' P-gp moderati bħal ketoconazole jew verapamil (ara sezzjoni 4.5).

Stenożi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħal ma jseħħ b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali f'pazjenti li jsofru minn stenożi tal-aorta jew mitrali, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Stenożi tal-arterja renali u pressjoni renovaskulari għolja

M'hemmx tagħrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Sprimeo HCT f'pazjenti bi stenożi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenożi f'kilwa waħda. Madankollu, kif jiġri b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliewi, inkluż indeboliment gravi tal-kliewi, meta l-pazjenti bi stenożi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk isehħ indeboliment tal-kliewi, il-kura għandha titwaqqaf.

Lupus erythematosus sistemiku

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, kienu rrapportati li jharrxu jew jattivaw lupus erythematosus sistemiku.

Effetti metabolici u endokrinarij

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jibdlu t-tolleranza għall-glukosju u jgħollu l-livelli ta' kolesterol, u trigliċeridi u aċidu uriku fis-serum. F'pazjenti diabetiċi jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża tal-insulina jew ta' sustanzi ipoglimiċi orali. L-użu konkomitanti ta' Sprimeo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontraindikati f'pazjenti b'diabetu mellitus (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT hu kontraindikati f'iperurikemija sintomatika (ara sezzjoni 4.3). Il-hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell tal-aċidu uriku fis-serum minhabba tnaqqis fit-tneħħija tal-aċidu uriku u jista' jwassal għal iperurikemija, jew iżidha, kif ukoll irażżan il-gotta f'pazjenti suxxettibbli.

Thiazides inaqqsu t-tneħħija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oghla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Sprimeo HCT hu kontraindikati f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċimja qawwija hafna tista' tkun sinjal ta' iperparatiroidizmu mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratiroidje.

Fotosensittività

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati b'dijuretiċi thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk reazzjoni ta' fotosensittività sseħħ waqt il-kura b'Sprimeo HCT, huwa rrakkomandat li titwaqqaf il-kura. Jekk l-ghoti mill-ġdid tad-dijuretiku huwa meħsub li jkun meħtieġ, huwa rrakkomandat li l-partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali jiġu protetti.

Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu

Hydrochlorothiazide, sulfonamid, kien assoċjat ma' reazzjoni idjosinkratika li twassal għal mijopija tranzitorja gravi u għal glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu. Is-sintomi jinkludu zieda gravi taċ-ċarezza viżwali jew uġiġh fl-ghajnejn u dan isseħħ normalment fi ftit sigħat jew ġimgħat mit-tneħħija tat-trattament. Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu mhux ittrattata tista' twassal għal telf permanenti tal-vista. It-trattament primarju hu t-twaqqif ta' hydrochlorothiazide kemm jista' jkun malajr. Wiehed jista' jikkunsidra trattament mediku jew kirurġiku minnufih jekk il-pessjoni intraokulari tibqa' mhux ikkontrollata. Il-fatturi ta' riskju li jista' jwasslu għal żvilupp ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' sulfonamid jew allergija għall-penisilin.

Generali

F'każ ta' diarea severa u persistenti, it-terapija b'Sprimeo HCT għandha titwaqqaf.

Bhall ma jseħħ bi kwalunkwe sustanza kontra l-pessjoni għolja, tnaqqis eċċessiv tal-pessjoni tad-demmi f'pazjenti b'kardjopatiya iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardjaku jew strowk.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jseħħu f'pazjenti, iżda x'aktarx isseħħu f'pazjenti li għandhom allergija u azzma.

Sustanzi mhux attivi

Sprimeo HCT fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Sprimeo HCT fih wheat starch. Huwa indikat għan-nies li jbatu minn mard tas-*coeliac*. Pazjenti li jbatu minn allergija għal qamh (differenti mill-marda tas-*coeliac*) m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Sprimeo HCT

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tal-potassju fis-serum: L-effett tat-tnaqqis fil-potassium ta' hydrochlorothiazide jiddgħajf bl-effett ta' aliskiren li ma jhallix il-potassium jintilef. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum ikun mistenni li jitqawwa minn prodotti mediċinali oħrajn assoċjati mat-telf ta' potassium u ipokalmja (eż. diuretici kaljuretici oħrajn, kortikosteroidi, porog, ormon adrenokortikotropiku (ACTH), amphotericin, carbamazepine, penicillin G, derivati ta' salicylic acid). Bil-kontra, l-użu flimkien ma' agenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' agenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. diuretici li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun mehtieg li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' agent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b' dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum: Monitoraġġ perjodiku tal-potassium fis-serum huwa irrikmandat meta Sprimeo HCT jingħata ma' prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum (eż. digitalis glycosides, anti-aritmijaċi).

Mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) inklużi inibituri selettivi cyclooxygenase-2 (inibituri COX-2), aċidu aċetilsaliċiliku, u NSAIDs mhux selettivi: Bhal ma jiġri b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistghu jnaqqsu l-effett li għandu aliskiren. NSAIDs jistghu wkoll idgħajfu l-attività diuretika u ta' kontra l-pressjoni għolja ta' hydrochlorothiazide.

F'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-agħar, inkluż il-possibiltà ta' insuffiċjenza tal-kliwi li s-soltu terġa' tmur lura għal dak li kienet. Għalhekk l-użu ta' Sprimeo HCT flimkien ma' NSAID jehtieg attenzjoni, speċjalment f'pazjenti anzjani.

Sustanzi kontra l-pressjoni oħrajn: L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' Sprimeo HCT jista' jiżdied bl-użu fl-istess hin ta' sustanzi li jbaxxu l-pressjoni.

Tagħrif iehor dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Sustanzi kimiċi li kienu investigati b'aliskiren fi studji ta' farmakokinetika klinika kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrate, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate, digoxin, metformin, amlodipine, atorvastatin, cimetidine u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ta' rilevanza klinika ma ġew identifikati. B'hekk mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-dożaġġ għal aliskiren jew għal dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien

Interazzjonijiet ma' glikoproteina P: Fi studji ta' qabel l-użu kliniku instab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tneħhija mill-marrara ta' aliskiren. Rifampicin, li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibilità b'madwar 50% waqt studju kliniku. Indutturi oħrajn ta' P-gp (St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibilità ta' aliskiren. Għalkemm din ma ġietx investigata għal aliskiren, huwa magħruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-teħid ta' varjetà ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistgħu jżidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plażma. Għalhekk inibituri ta' P-gp jistgħu iżidu l-livelli fit-tessuti aktar mil-livelli fil-plażma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni ta' dan it-trasportatur.

Inibituri potenti ta' P-gp: Studju dwar interazzjoni b'doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is- $C_{\max}$ ta' aliskiren 75 mg b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b'doži oghla ta' aliskiren. F'indiviwi f'saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid AUC u $C_{\max}$ ta' aliskiren (150 mg) b'6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f'daqqa huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Inibituri moderati ta' P-gp: L-ġhoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irriżulta f'żieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plażma ta' aliskiren fil-preżenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tiġi rduppjata; id-doži ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-ogħla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkunu ttollerati sewwa fi provi kliniċi kkontrollati. Studji prekliniċi jindikaw li l-ġhoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Għalhekk għandha issir kawtela meta aliskiren jingħata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati oħrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

Sottostrati ta' P-gp jew inibituri dgħajfa: Ma deħru l-ebda interazzjonijiet rilevanti ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ingħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u $C_{\max}$ ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b'50%.

Inibituri tal-pompa organika ta' esportazzjoni anjonika (OATP): Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustanza ta' pompa organika ta' esportazzjoni anjonika. Għaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jingħataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tat-tronġa).

Meraq tal-grejpfrut: L-ghoti tal-meraq tal-grejpfrut ma' aliskiren wassal ghal tnaqqis fl-AUC u $s-C_{max}$ ta' aliskiren. L-ghoti tiegħu flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal ghal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ghoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal ghal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. Dan it-tnaqqis x'aktarx jgħri minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta il-joni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz tal-meraq tal-grejpfrut mill-passaġġ gastrointestinali. Għalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Sprimeo HCT.

Furosemide: Meta aliskiren ingħata ma' furosemide, l-AUC u C_{max} ta' furosemide tnaqqsu b'28% u 49% rispettivament. Għalhekk huwa irrakkomandat li l-effetti jkunu monitorati meta tinbeda u tkun qed tiġi agġustata t-terapija ta' furosemide biex dan ma jkunx sotto-utilizzat f'sitwazzjonijiet kliniċi ta' volum żejjed.

Warfarin: L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kienux evalwati.

Interazzjonijiet mal-ikel: Ikliet b'kontenut ta' xaħam għoli ntwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' hydrochlorothiazide

Meta jingħataw flimkien, il-prodott mediċinali li ġejjin jistgħu jinteragixxu ma' dijuretiċi thiazide:

Lithium: L-eliminazzjoni ta' lithium mill-kliewi titnaqqas mit-thiazides, għalhekk ir-riskju ta' tossiċità b'lithium tiżdied b'hydrochlorothiazide. L-ghotja ta' lithium ma' hydrochlorothiazide mhux irrikkmandat. Jekk din it-tahlita tkun essenzjali, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livell ta' sodium fis-serum huwa irrikkmandat waqt l-użu f'daqqa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes: Minhabba r-riskju ta' ipokalimja, hydrochlorothiazide għandu jingħata b'kawtela meta jkun assoċjat flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal *torsades de pointes*, b'mod partikulari antiirritmiċi ta' Klassi Ia u Klassi III u xi antipsikotiċi.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tas-sodju fis-serum: L-effett iponatremiku tad-dijuretiċi jista' jitqawwa bl-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal antidepressanti, antipsikotiċi, antiepilettiċi, u l-bqija. Wiehed għandu joqogħod attent meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw għal tul ta' żmien.

Pressor amines (eż. noradrenalina, adrenalina): Hydrochlorothiazide jista' jnaqqas ir-rispons ta' amini pressivi bħan-noradrenalina. Is-saħħa klinika ta' dan l-effett mhijiex ċerta u mhix biżżejjed sabiex tissuggerixxi l-użu tagħhom.

Digoxine jew glikosidi digitali oħra: Ipokalimja jew ipomanjesimija kkaġunata minn thiazide tista' ssehh bħala effett mhux mixtieq li jiffavorixxi l-bidu ta' aritmiji tal-qalb ikkaġunati minn digitalis.

Vitamina D u mluħa tal-kalċju: L-ghoti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, flimkien ma' vitamina D jew flimkien ma' mluħa tal-kalċju jista' jżid il-qawwa li biha jogħla l-kalċju fis-serum. L-użu flimkien ta' dijuretiċi tat-tip thiazide jista' jwassal għal iperkalċimja f'pazjenti predisposti għal iperkalċimja (eż. iperpartirojdiżmu, kanċer jew kundizzjonijiet riżultat tal-vitamina D) minhabba zieda fir-riassorbiment ittabulat tal-kalċju.

Agenti antidiabetiċi (eż. insulina u sustanzi antidiabetiċi mill-halq): It-thiazides jistgħu jbiddu t-tolleranza għaz-zokkor. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża tal-prodott mediċinali antidiabetiku (ara sezzjoni 4.4). Metformin għandu jintuża b'kawtela minhabba r-riskju ta' aċidożi lattika kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali li jista' jkun hemm u li hija marbuta ma' hydrochlorthiazide.

Imblukkaturi beta u dijazossidu: L-użu konkomitanti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, ma' imblukkaturi beta jista' jżid ir-riskju ta' ipergliċemija. Djuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jkabbru l-effett ipergliċemiku ta' dijazossidu.

Prodotti mediċinali użati fil-kura tal-gotta: Aġġustament fid-doża tal-prodotti mediċinali urikosuriċi jista' jkun meħtieġ minhabba li hydrochlorthiazide jista' jżid il-livell ta' aċidu uriku fis-serum. Żieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone tista' tkun meħtieġa. L-ghoti flimkien ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jista' jżid l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal allopurinol.

Sustanzi antikolinergiċi u prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw il-motilità gastrika: Il-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide tista' tiżdied b'sustanzi antikolinergiċi (eż. atropina, biperiden), mid-dehra minhabba tnaqqis fil-moviment gastrointestinali spontanju u r-rata ta' tbatil tal-istonku. Għall-kuntrarju, hu anticipat li sustanzi prokinetiċi bħač-čisaprida jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide.

Amantadina: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi kkawżati minn amantadina.

Raži ta' skambju anjoniku: L-assorbiment ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jonqos permezz ta' kolestiramina jew kolestipol. Dan jista' jwassal għal effetti sottoterapewtiċi tad-dijuretiċi thiazide. Madanakollu, l-ghoti ta' doži ta' hydrochlorthiazide u raža b'tali mod li ma jgħibtux flimkien u allura hydrochlorthiazide jingħata mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4-6 sigħat wara li jingħataw ir-raži inaqas b'ħafna l-interazzjoni.

Sustanzi ċitotossiċi: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta' sustanzi ċitotossiċi (eż. ċiklofosfamid, methotrexate) u jsaħhu l-effetti majelosoppressivi tagħhom.

Rilassanti tal-muskoli skelettriċi li mhum iex depolarizzanti: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, isaħhu l-azzjoni ta' derivati ta' curare.

Alkoħol, barbiturati u narkotiċi: L-ghoti flimkien ta' dijuretiċi thiazide ma' sustanzi li għandhom ukoll effett li jbaxxi l-pressjoni tad-dem (eż. billi jnaqqsu l-attività simpatetika tas-sistema nervuża ċentrali jew il-vażodilatazzjoni diretta) jista' jwassal biex titqawwa l-pressjoni baxxa mal-waqf.

Metildopa: Kien hemm rapporti iżolati ta' anemija emolitika li seħhet meta hydrochlorthiazide intuża flimkien ma' metildopa.

Jodju bħala sustanza ta' kuntrast: F'każ ta' deidrazzjoni kkaġunata minn dijuretiċi, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza renali akuta, speċjalment b'doži għoljin ta' prodotti ta' jodju. Il-pazjenti għandhom jiġu riidratati qabel l-ghoti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx taghrif dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku fi frien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi ohra li jahdmu direttament fuq RAAS kienu assoċjati ma' malformazzjonijiet tal-feti u mwiet tal-frieħ meta intużaw waqt it-tieni u t-tielet trimestru. Hemm esperjenza limitata b'hydrochlorthiazide waqt it-tqala, speċjalment waqt l-ewwel trimestru. Studji fl-annimali mhumex suffiċjenti.

Hydrochlorthiazide jghaddi minn ġol-plaċenta. Fuq bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni farmakoloġika ta' hydrochlorthiazide l-użu tiegħu waqt it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni tal-plaċenta u l-fetu u jista' jikkawża effetti fil-fetu u fit-tarbija tat-twelid bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenija.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-edima waqt il-ġestazzjoni, pressjoni għolja waqt it-tqala jew qabel l-eklampsja minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni tal-plaċenta, minghajr effett ta' benefiċċju fuq il-progress tal-marda.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-pressjoni għolja essenzjali waqt it-tqala hlief f'sitwazzjonijiet rari fejn ma jkun jista' jintuża l-ebda trattament ieħor.

Ma sarux studji kliniċi speċifiċi b'din it-tahlita, għalhekk Sprimeo HCT m'ghandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala jew f'nisa li qed jippjanaw biex johorġu tqal u huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3). Għandha ssir bidla għal kura alternattiva xierqa qabel ma tkun ippjanta tqala. Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddigh

Mhux magħruf jekk aliskiren jghaddix fil-halib tal-mara. Aliskiren għadda fil-halib ta' firien li kienu qed ireddghu.

Hydrochlorthiazide jghaddi ġol-halib tal-bniedem bi kwantitajiet żgħir. Thiazides f'dożi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-halib.

L-użu ta' Sprimeo HCT matul it-treddigh mhuwiex irrakkomandat. Jekk Sprimeo HCT jintuża waqt it-treddigh, id-dożi għandhom jinzammu kemm jista' jkun baxxi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Sprimeo HCT x'aktax ma jaffettwax il-hila biex ssuq u thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' terapija kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Tahlita aliskiren/hydrochlorothiazide

Is-sigurtà ta' Sprimeo HCT kienet evalwata f'9 provi kliniċi b'aktar minn 3,900 pazjent, inklużi aktar minn 700 ikkurati għal aktar minn 6 xhur, u 190 għal aktar minn sena. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi wriet li m'hemmx assoċjazzjoni mas-sess, età, indiċi tal-massa tal-ġisem, razza jew etniċità. Kura b'Sprimeo HCT kellha frekwenza globali ta' esperjenzi avversi b'dożi sa' 300 mg/25 mg simili għall-plaċebo. Reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu hfief fin-natura tagħhom u rarament kienu jehtieġu twaqqif tat-terapija. L-aktar reazzjoni avversa tal-medicina komuni osservata b'Sprimeo HCT hija dijarea. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rappurtati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Sprimeo HCT (aliskiren u hydrochlorothiazide) u elenkati fil-paragrafi rispettivi dwar il-komponenti individwali jistgħu jseħħu b'Sprimeo HCT.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht hija definita permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Dijarea

Dijarea: Id-dijarea hija reazzjoni avversa għall-medicina marbuta mad-doża għal aliskiren. Fi provi kliniċi kontrollati, il-frekwenza ta' dijarea f'pazjenti kkurati b'Sprimeo HCT kienet 1.3% meta mqabbla ma' 1.4% f'pazjenti kkurati b'aliskiren jew 1.9% f'pazjenti kkurati b'hydrochlorothiazide.

Potassium fis-serum: Fi prova klinika kbira ikkontrollata bi placebo, l-effetti opposti ta' aliskiren (150 mg jew 300 mg) u hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fuq il-potassium fis-serum bejn wiehied u iehor ibbilanċaw lill-xulxin f'ħafna pazjenti. F'pazjenti oħrajn, wiehied jew l-iehor mill-effetti jista' jiddomina. Għandhom jiġu imkejla il-livelli tal-potassium fis-serum b'mod perijodiku sabiex jiġi magħruf jekk hemmx żbilanċ tal-elettroliti f'pazjenti li għandhom riskju f'intervalli xierqa (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tagħrif iehor dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi oħrajn li kienu rrapportati qabel b'wiehied mill-komponenti individwali jistghu jseħhu b'Sprimeo HCT anki jekk ma dehrux waqt provi kliniċi.

Aliskiren

Kura b'aliskiren sa 300 mg wasslet għal frekwenza ta' reazzjonijiet avversi simili għall-placebo. Reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu ħfief u mumentanji fin-natura u rari kienu jehtiegu t-twaqqif tat-terapija. L-aktar effett avvers tal-medicina komuni huwa dijarea.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina magħrufa għall-aliskiren huma pprezentati fit-tabella hawn taht bl-użu tal-istess konvenzjoni kif imfisser qabel għat-tahlita fissa.

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: Sturdament

Disturbi vaskulari

Mhux komuni: Pressjoni baxxa

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Dijarea

Disturbi fis-sistema immuni

Rari: Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Mhux komuni: Raxx, reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs), nekroliżi epidermali tossika (TEN) u reazzjonijiet mukużi fil-ħalq

Rari: Anġioedima

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: Artralġja

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Mhux komuni: Insuffiċjenza akuta tal-kliwi, indeboliment tal-kliwi

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Mhux komuni: Edima periferali

Investigazzjonijiet

Komuni: Iperkalimja

Rari: Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit

Rari: Żieda fil-kreatinina tad-demem

Anġjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehhew waqt il-kura b'aliskiren. Fi provi kliniċi kkontrollati, anġjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehhew b'mod rari waqt il-kura b'aliskiren b'rati li setgħu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' anġjoedema jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedema (nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu wkoll irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' anġjoedema jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedema, li f'xi każijiet kienet assoċjata mal-ġhoti ta' mediċini oħrajn magħrufa li jikkawżaw anġjoedema, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-ACE jew l-ARBs).

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu rrappurtati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva/ anġjoedema (l-aktar tbatija biex tiehu n-nifs jew tibra', raxx, ħakk, ħorriqija jew nefha tal-wiċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xofftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jgħamlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artralġja għet irrappurtata f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'xi każijiet dan sehh bħala parti minn reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 perċentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll b'agenti oħra li jahdmu fuq is-sistema renin-angiotensin, bħall-ACEI u l-ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agent oħra li jahdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ġhoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'diabette mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwix rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, kliewi li ma jahdmux tajjeb u każi ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu f'riskju (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm ukoll rapporti ta' edima periferali, zieda fil-kreatinina fid-demm u reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs), inkluża n-nekroliżi epidermali tossika (TEN) u reazzjonijiet mukużi fil-halq.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide għe preskritt b'mod estensiv għal hafna snin, spiss f'dożi oghla minn dawg li jinsabu f'Sprimeo HCT. Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin għew irrappurtati f'pazjenti li ngħataw kura b'dijuretiċi thiazide biss, inkluż hydrochlorothiazide:

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Rari:	Tromboċitopenija, xi kultant b'purpura
Rari hafna:	Agranuloċitosi, dipressjoni tal-mudullun tal-ghadam, anemija emolitika, lewkopenija
Mhux magħruf:	Anemija aplastika

Disturbi fis-sistema immuni

Rari hafna:	Sensittività eċċessiva
-------------	------------------------

Disturbi tal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni hafna:	Ipokalimja
Komuni:	Iperuriċemija, ipomanjesimija, iponatrija
Rari:	Iperkalċemija, Iperglicemija, l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-ahar
Rari hafna:	Alkolozi iperkloremika

Disturbi psikjatriċi

Rari:	Dipressjoni, disturbi fl-irqad
-------	--------------------------------

Disturbi fis-sistema nervuża

Rari:	Sturdament, uġiġħ ta' ras, parestezija
-------	--

Disturbi fl-ghajnejn

Rari:	Indeboliment fil-vista
Mhux magħruf:	Glawkoma gravi fl-angolu tal-gheluq

Disturbi fil-qalb

Rari:	Arritemiji kardijaci
-------	----------------------

Disturbi vaskulari

Komuni:	Pressjoni baxxa mal-waqqaf
---------	----------------------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari hafna:	Distress respiratorju (inkluż pulmonite u edima fil-pulmuni).
-------------	---

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Tnaqqis fl-aptit, dardir hafif u remettar
Rari:	Skumduja fl-addome, stitikezza, dijarea
Rari hafna:	Pankreatite

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Rari:	Kolestazi ġol-fwied, suffeja
-------	------------------------------

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni:	Urtikarja u forom ohrajn ta' raxx
Rari:	Reazzjonijiet ta' fotosensittività
Rari hafna:	Reazzjonijiet fil-ġilda bħal f'lupus erythematosus, riattivazzjoni ta' lupus erythematosus fil-ġilda, vaskulite li tinnekrotizza u nekroliżi epidermali tossika
Mhux magħruf:	Eritema multiformi

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Mhux magħruf:	Spazmi fil-muskoli
---------------	--------------------

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

Mhux magħruf:	Disfunzjoni fil-kliewi, indeboliment sever tal-kliewi
---------------	---

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Komuni:	Impotenza
---------	-----------

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Mhux magħruf:	Astenja, deni
---------------	---------------

Investigazzjonijiet

Komuni hafna:	Żieda fil-kolesterol u t-trigliceridi
Rari:	Glikosurja

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx taghrif dwar il-kura ta' doża eċċessiva b'Sprimeo HCT. L-aktar haga li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jbaxxi l-pressjoni.

Doża eċċessiva b'hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' nuqqas ta' elettroliti (ipokalmija, ipoklorimja, iponatrija) u deidratazzjoni li tiġi minn dijurezi eċċessiva. L-aktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalmija tista' twassal għall spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aktar evidenti assoċjati mal-użu fl-istess hin ta' digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali kontra l-aritmiji. Għandu jinbeda trattament ta' support jekk jkun hemm ipotensjoni sintomatika.

Fi studju mwettaq f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodijalisi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-dijalisi kien baxx (< 2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-dijalisi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espożizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Inibitur tar-renin (aliskiren) f'tahlita ma' dijuretiċi (hydrochlorothiazide), Kodiċi ATC: C09XA52

Sprimeo HCT jikkombina żewġ sustanzi kontra l-pressjoni għolja biex jikkontrolla il-pressjoni tad-dem u f'pazjenti bi pressjoni għolja naturali: Aliskiren li jgħamel parti minn klassi ta' inibituri tar-renin diretti u hydrochlorothiazide minn klassi ta' dijuretiċi thiazide. It-tahlita ta' dawn iż-żewġ sustanzi b'mekkaniżmi ta' azzjoni kumplementari tipprovdi effett addittiv kontra l-pressjoni għolja, u jbaxxi l-pressjoni bi grad akbar minn kull wieħed mill-komponenti meħudin waħidhom.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi r-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensin f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwat li aġenti oħrajn li jinibixxu r-RAAS (inibituri tal-enzimi li jikkonvertu l-enzimi (ACEI) u imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw żieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' aġenti kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin sa' issa.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja darba kuljum ta' aliskiren b'doži ta' 150 mg u 300 mg ikkawżaw tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-dem sistolika u diastolika li nżammu fuq perijodu shih ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-doži (b'hekk żammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-ogħla u l-anqas għar-rispons diastoliku sa' 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaxxi l-pressjoni deher wara gimgħatejn. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura li ngħatat fit-tul (12-il xahar), u ma kienetx tiddependi mill-eż, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem u razza.

Hemm studji dwar terapija ikkombinata għal aliskiren miżjud ma' dijuretiku hydrochlorothiazide, l-imblukkatur tal-kanali tal-calcium amlodipine u l-l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu effikaċji u tollerati sew.

L-effikaċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Inghataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 ġimgha bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il ġimgha, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 ġimgha. Matul medda ta' 12-il ġimgha, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dozi magħzula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmm kienu sinjifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-soghla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarrea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 ġimghat f'754 anzjan bi pressjoni għolja (≥ 65 sena) u pazjenti anzjani hafna (30% ≥ 75 sena) l-ghoti ta' aliskiren b'dozi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdew tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demmm (kemm sistolika u dijastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis iehor fil-pressjoni tad-demmm meta nġhataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dozi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doża u l-ebda effett fuq r-rata tal-polz f'pazjenti ikkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Meta twaqqfet it-terapija, l-pressjoni reġġhet lura għall-livelli tal-linja bażi fuq perijodu ta' numru ta' ġimghat, mingħajr ma kien hemm effett rebound għall-pressjoni tad-demmm jew PRA.

Waqt studju li dam għaddej 36 ġimgha fost 820 pazjent b'disfunzjoni iskemika tal-ventrikolu xellugi, ma deher l-ebda tibdil fl-immudellar mill-ġdid tal-ventrikolu li kien evalwat permezz tal-volum sistoliku aħhari tal-ventrikolu xellugi b'aliskiren meta mqabbel mal-placebo fil-quċcata tat-terapija ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, tehid l-isptar minhabba infart, attakki tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt għal għarrieda wara li l-pazjent kien reġa' gie f'sensih kienu jixbhu lil xulxin fil-grupp mogħti aliskiren u fil-grupp mogħti l-placebo. Madanakollu, f'pazjenti mogħtijja aliskiren kien hemm rata oġhla b'mod qawwi ta' iperkalemija, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliwi meta mqabbel mal-grupp mogħti l-placebo.

Aliskiren kien evalwat għall-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliwi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliwi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) bi jew mingħajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demmm fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien taħlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta gie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kienux se jibbenefikaw minn aliskiren. Riżultati ta' studji preliminari indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.09 favur placebo (95% *Confidence Interval*: 0.97, 1.22, 2-sided $p=0.17$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' kondizzjonijiet avversi serji b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo għal kumplikazzjonijiet renali (4.7% kontra 3.3%), iperkalemija (36.9% kontra 27.1%), pressjoni baxxa (18.4% kontra 14.6%) u puplesija (2.7% kontra 2.0%). L-inċidenza akbar ta' puplesija mhux fatali kienet oġhla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

Hydrochlorothiazide

Is-sit ta' fejn jahdmu d-dijuretiċi thiazide huwa l-aktar it-tubu distali konvolut renali. Intwera li hemm riċettur li għandu affinità għolja fil-kortiċi renali bħala s-sit ewlieni fejn jehel u jahdem id-dijuretiku thiazide u jiġi inibit it-trasport ta' NaCl fit-tubu distali konvolut. Il-mod ta' kif jahdmu d-dijuretiċi thiazide huwa permezz tal-inibizzjoni tas-simportatur Na^+Cl^- billi jikkompeti għas-sit tas- Cl^- , b'hekk jeffettwa il-mekkaniżmi li bihom jerggħu jiġu assorbiti l-elettroliti: iżid direttament l-eskrezzjoni ta' sodium u chloride b'madwar l-istess ammont, u indirettament b'din l-ażzjoni dijuretika billi jnaqqas il-volum tal-plażma, b'konsegwenza ta' zidiet fl-attività tar-renin fil-plażma, sekrezzjoni ta' aldosterone u telf tal-potassium fl-awrina tnaqqis tal-potassium fis-serum.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

L fuq minn 3,900 pazjent bil-pressjoni għolja irċieview Sprimeo HCT darba kuljum fi provi kliniċi.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja ta' Sprimeo HCT ipprovdiet tnaqqis dipendenti fuq id-doża kemm fil-pressjoni sistolika kif ukoll dijastolika li nżammu fuq il-perijodu kollu tal-24 siegħa intervall bejn id-doži. L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgha u l-akbar effett jidher l-aktar wara 4 ġimghat. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura fit-tul, u ma kienx jiddependi fuq l-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem jew etniċità. L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' doża waħda tat-taħlita inżamm għal 24 siegħa. Meta twaqqfet il-kura b'aliskiren (aliskiren b'hydrochlorothiazide jew minghajru miżjud), il-pressjoni tad-demmm marret lura għal-linja bażi b'mod gradwali (3-4 ġimghat) minghajr ma deher ebda effett *rebound*.

Sprimeo HCT kien studjat fi prova ikkontrollata bi placebo li kienet tinkludi 2,762 pazjent bil-pressjoni għolja bil-pressjoni dijastolika ≥ 95 mmHg u < 110 mmHg (pressjoni medja tal-linja bażi ta' 153.6/99.2 mmHg). F'dan l-istudju, Sprimeo HCT f'doži minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ikkawżaw tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sistolika/dijastolika) minn 17.6/11.9 mmHg sa 21.2/14.3 mmHg, rispettivament, imqabbla ma' 7.5/6.9 mmHg bil-placebo. L-akbar tnaqqis tal-pressjoni b'dawn id-doži imhalta kienu akbar b'mod sinifikanti minn daww miksuba bid-doži rispettivi ta' aliskiren u hydrochlorothiazide użati waħidhom. It-taħlita ta' aliskiren u hydrochlorothiazide innnewtralizzat iż-żieda reattiva ta' PRA ikkawżata minn hydrochlorothiazide.

Meta tingħata f'pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja u li għandhom pressjoni għolja hafna (pressjoni sistolika ≥ 160 mmHg u/jew pressjoni dijastolika ≥ 100 mmHg), doži ta' Sprimeo HCT minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg mogħtija mingħajr titrazzjoni tad-doża aktar minn monoterapija wrew rati ta' kontroll tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ($< 140/90$ mmHg) meta imqabbla ma' monoterapija rispettivi. F'din il-popolazzjoni, Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ipprovdiet tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm minn 20.6/12.4 mmHg sa 24.8/14.5 mmHg, li kienu superjuri b'mod sinifikanti għal monoterapija rispettivi. Is-sigurtà tat-terapija kombinata kienet simili għall-monoterapija rispettivi kienet x'kienet is-severità tal-pressjoni għolja u irrispettivament minn jekk kienx hemm ukoll riskji kardjovaskulari. Pressjoni baxxa u kazijiet avversi relatati ma kienux komuni bil-kura kombinata bl-ebda żieda f'pazjenti anzjani.

Fi studju fuq 880 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'aliskiren 300 mg, it-taħlita aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 15.8/11.0 mmHg, li kienet akbar b'mod sinifikanti minn monoterapija b'aliskiren 300 mg. Fi studju b'722 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'hydrochlorothiazide 25 mg, it-taħlita ta' aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 16.78/10.7 mmHg, li kienu akbar b'mod sinifikanti mill-monoterapija b'hydrochlorothiazide waħdu.

Fi prova klinika ohra, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Spimeo HCT hċ kienet evalwata f'489 pazjent obeż bi pressjoni għolja li ma wrewx rispons għal hidrochlorothiazide 25 mg (linja bażi tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmi 149.4/96.8 mmHg). F'din il-popolazzjoni li hi diffiċli biex tikkura, Spimeo HCT ikkawza tnaqqis fil-pressjoni (sistolika/dijastolika) ta' 15.8/11.9 mmHg imqabbel ma' 15.4/11.3 mmHg għal irbesantan/hidrochlorothiazide, 13.6/10.3 mmHg għal amlodipine/hidrochlorothiazide u 8.6/7.9 mmHg għal monoterapija b'hydrochlorothiazide, b'sigurtà simili għal monoterapija b'hydrochlorothiazide.

Fi studju f'183 pazjent randomised bi pressjoni għolja severa (medja tal-pressjoni dijastolika bilqiegħda ta' ≥ 105 u < 120 mmHg), kura b'kors ta' aliskiren bl-opzjon li jizdied hidrochlorothiazide 25 mg deher li kien sigur u effikaċji biex ibaxxi l-pressjoni.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-biodisponibilità assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaham naqqsu is- C_{max} b' 85% u l-AUC b'70%. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jingħata darba kuljum u l-livelli ta' stat fiss huma darbiejn oghla minn dik li tintlaħq bl-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Wara li jingħata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fss hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirx b'mod estensiv fl-ispazju extravaskulari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Metabolizmu u eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren jiġi eliminat b'ħala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (irkupru tad-doża orali radjuattiva = 91%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi metabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metabolizmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tingħata mill-ħalq. Wara l-ġhotja minn ġol-vina, it-tnehhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/h.

Il-kwalità lineari

L-esponiment għal aliskiren zied ftit b'mod aktar minn proporzjonali għaž-żieda fid-doża. Wara li tingħata doża waħda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm żieda ta' ~2.3 u 2.6-il darba fl-AUC u s- C_{max} rispettivament. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mill-proporzjon mad-doża ma ġewx identifikati. Mekkanizmu possibbli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sil tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tnehhija mill-fwied u mill-marrara.

Hydrochlorothiazide

Assorbiment

L-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, wara doża mill-ħalq, huwa mgħaġġel (t_{max} madwar sagħtejn). Iż-żieda fil-medja tal-AUC hija lineari u fi proporzjon mad-doża fil-medda terapewtika.

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, jekk hemm għandu tifsira klinika minima. Il-bijodisponibilità assoluta ta' hydrochlorothiazide hija ta' bejn 70% wara l-ġhoti mill-ħalq.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher huwa minn 4-8 l/kg. Hydrochlorothiazide li jiċċirkola huwa mwahħal ma' proteini tas-serum (40-70%), l-aktar mal-albumina tas-serum. Hydrochlorothiazide jakkumula wkoll fl-eritroċiti f'bejn wiehded u iehor 3 darbiet aktar mill-livell li jkun hemm fil-plażma.

Metabolizmu u eliminazzjoni

Hydrochlorothiazide ġeneralment jiġi mneħħi bħala sustanza mhux mibdula. Hydrochlorothiazide jitneħħa mill-plażma b' medja tal-*half-life* ta' bejn 6 u 15-il siegħa fil-fażi ta' eliminazzjoni terminali. M'hemmx bidla fil-kinetiki ta' hydrochlorothiazide minn dożi ripetuti, u l-akkumulazzjoni hi minima meta tingħata doża darba kuljum. Hemm aktar minn 95% tad-doża assorbita li tiġi mneħħija bħala sustanza mhux mibdula fl-awrina. It-tneħħija renali hija magħmula minn filtrazzjoni passiva u sekrezzjoni attiva għal ġot-tubu ż-żgħir renali.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Wara li jingħataw pilloli ta' Sprimeo HCT, il-medji tal-hin tal-quċċati tal-konċentrazzjoni huwa fi żmien siegħa għal aliskiren u 2.5 siegħa għal hydrochlorothiazide.

Ir-rata u l-livell ta' assorbiment ta' Sprimeo HCT huma ekwivalenti għal biodisponibilità ta' aliskiren u hydrochlorothiazide meta jingħataw bħala monoterapiji individwali. L-effett li deher bl-ikel kien simili għal Sprimeo HCT bħal dak tal-monoterapiji individwali.

Karatteristiċi f'pazjenti

Sprimeo HCT intwera li huwa effettiv bħala kura li tingħata darba kuljum kontra l-pressjoni għolja f'pazjenti aduti, ikun x'ikun is-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-etniċità.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren mhumieq effettwati b'mod sinifikanti f'pazjenti b'mard tal-fwied ħafif għal moderat. B'hekk, mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat. M'hemmx dejta dwar pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied ikkurati b'Sprimeo HCT. Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Fil-preżenza ta' indeboliment tal-kliwi, il-quċċata medja tal-livelli tal-plażma u l-valuri AUC ta' hydrochlorothiazide jizdiedu u r-rata ta' tneħħija tal-awrina tonqos. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi bejn ħafif u moderat, dehret żieda tripla fl-AUC ta' hydrochlorothiazide. F'pazjenti b'indeboliment renali qawwi dehret żieda ta' 8 darbiet fl-AUC. Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti li jbatu minn anurja jew indeboliment renali sever ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u l-użu konkomitanti ta' Sprimeo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetiki ta' aliskiren kienu evalwati f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ghoti ta' doża waħda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiki ta' aliskiren (bidla fis- C_{max} ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b'saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b'mod qawwi l-farmakokinetiki ta' aliskiren f'pazjenti b'ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jingħata lil pazjenti b'ESRD li qed jingħataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f'dawn il-pazjenti. Madanakollu, l-użu ta' aliskiren mhuwix irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża tal-bidu għall-pazjenti anzjani. Tagħrif limitat jissuggerixxi li t-tneħħija sistemika ta' hydrochlorothiazide tonqos kemm f'individwi anzjani b'saħħithom kif ukoll f'dawk bi pressjoni għolja meta mqabbla ma' voluntiera żgħira b'saħħithom.

M'hemmx dejta farmakokinetika għall-popolazzjoni pedjatrika.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Studji b'aliskiren dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq is-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew funzjoni kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità f'annimali minn dozi ripetuti kienu konsistenti mal-irritazzjoni lokali li hi maghrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren. Ma nstabx li kien hemm xi potenzjal karċinoenu għal aliskiren fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq ġrieden transġeniċi li dam 6 xhur. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-ghamja li kien registrat fi firien b'doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kienux statistikament sinifikanti. Aliskiren ma kellux potenzjal mutaġeniku, tossiċità fuq l-embriju-fetu jew teratoġeniċità. Il-fertilità, żvilupp ta' qabel it-twelid u ta' wara t-twelid ma kienux effettwati fil-firien.

Evalwazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku biex jindikaw il-bżonn li jingħata hydrochlorothiazide fi bnedmin kienu jinkludu essejs ġenotossiċi u tossiċità riproduttiva u studji dwar kanċeroġeniċità f'annimali gerriema. Hemm dejta kliniċi estensivi għal hydrochlorothiazide u dawn kienu riflessi fis-sezzjonijiet rilevanti.

Is-sejbiet osservati fl-istudji ta' tossiċità ta' ġimagħtejn u 13-il ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk osservati qabel b'monoterapiji ta' aliskiren u hydrochlorothiazide. Ma kienu osservati l-ebda sejbiet ġodda jew mhux mistennija ta' rilevanza għall-użu uman. Żieda fil-vakwolazzjoni ċellulari taż-żona glomerulosa tal-glandola adrenali kienet osservata waqt l-istudju ta' tossiċità ta' 13-il ġimgħa fil-firien. Is-sejba kienet osservata f'annimali kkurati b'hydrochlorothiazide iżda mhux f'dawk l-annimali li rċievew aliskiren wahdu jew sustanza mingħajr il-medicina. Ma kienx hemm evidenza li din is-sejba kienet akbar fit-tahlita aliskiren/hydrochlorothiazide minhabba li denret biss f'qawwa minima fl-annimali kollha.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Lactose monohydrate
Wheat starch
Povidone
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous
Talc

Kisja:

Talc
Hypromellose
Macrogol
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)
Black iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

24 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji PA/Alu/PVC – Alu:
Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50 jew 56 pillola.
Pakketti b'ħafna li jkun fihom 90, 98 jew 280 pillola.

Folji PVC/ polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) – Alu:
Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 jew 98 pillola.
Pakketti b'wiehed (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 56 x 1 pillola.
Pakketti b'ħafna li fihom 280 pillola.
Pakketti b'ħafna (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 98 x 1 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jew tal-qawwiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/041-060

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

23.06.2011

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

Sustanzi mhux attivi: Kull pillola fiha 50 mg lactose monohydrate u 49 mg wheat starch.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola safra ċara, konvessa miż-żewġ naħat, b'għamla ovali miksija b'rita stampata b' "CVV" fuq naħa u "NVR" fuq l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Għall-kura ta' pressjoni għolja naturali f'adulti.

Sprimeo HCT huwa indikat f'pazjenti li jkollhom pressjoni tad-demmi li ma tkunx qed tiġi ikkontrollata sew b'aliskiren jew hydrochlorothiazide użati waħidhom.

Sprimeo HCT huwa indikat b'hala terapija ta' sostituzzjoni f'pazjenti li jkunu kontrollati sew b'aliskiren u hydrochlorothiazide, mogħtija flimkien, bl-istess livell ta' doża tat-taħlita.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża irrikmandata ta' Sprimeo HCT hija pillola waħda kuljum. Sprimeo HCT għandu jittiehed ma' iklja hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-gurnata. Il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Sprimeo HCT.

L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgha u l-akbar effett ġeneralment jidher fi żmien 4 ġimghat.

Pożoloġija f'pazjenti li ma jkunux ikkontrollati sew b'monoterapija ta' aliskiren jew hydrochlorothiazide

Jista' jkun irrikmandat li d-doża taż-żewġ komponenti individwali tiġi miżjuda bil-mod b'mod individwali qabel ma' jkunu maqluba għat-taħlita fissa. Meta jkun xieraq fis-sens kliniku, bidla diretta mill-monoterapija għat-taħlita fissa tista' tiġi ikkunsidrata.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg jista' jingħata f'pazjenti li jkollhom il-pressjoni tad-demmi li ma tkunx ikkontrollata kif jixraq b'aliskiren 300 mg jew hydrochlorothiazide 25 mg waħidhom jew b'Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg jew b'Sprimeo HCT 150 mg/25 mg.

Jekk il-pressjoni tibqa' ma tkunx ikkontrollata wara 2-4 ġimghat ta' kura, d-doża tista' tiġi titrata sa massimu ta' Sprimeo HCT 300 mg/25 mg kuljum. Id-dożar għandu jkun individwalizzat u aġġustat skond ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Požoloġġja bħala terapija ta' sostituzzjoni

Għall-konvenjenza, pazjenti li jkunu qed jirċievu aliskiren u hydrochlorothiazide minn pilloli separati jistgħu jinqalbu għall-pillola ta' tahlita fissa ta' Sprimeo HCT li fiha l-istess doži tal-komponenti.

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT huwa kontra-indikat għall-użu f'pazjenti b'nuqqas ta' produzzjoni ta' awrina u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) < 30 ml/min/1.73 m²). L-użu konkomitanti ta' Sprimeo HCT ma' imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) jew impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif għal moderat (ara sezzjoni 5.2). Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Pazjenti anzjani (minn 65 sena 'l fuq)

Id-doża inizjali ta' aliskiren irrakkomandata għal pazjenti anzjani hi ta' 150 mg. Ma dehritx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmi meta d-doża żdiedet għal 300 mg fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Pazjenti pedjatriċi

Sprimeo HCT mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena peress li m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1), jew għal xi derivati oħrajn ta' sulphonamide.
- Storja ta' anġjoedima b'aliskiren.
- Anġjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Anuriġa.
- Indeboliment renali sever (GFR < 30 ml/min/1.73 m²).
- Ipokaliġmja refrattorja, iponatrimija, iperkalċimja u iperuriċemija sintomatika.
- Indeboliment epatiku sever.
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (eż. quinidine), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Kienu rrappurtati pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalemija u bidliet fil-funzjoni renali (inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliewi) f'individwi suxxettibbli, speċjalment meta ġew ikkombinati prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone permezz tal-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) mhuwiex rakkomandat.

L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Insuffiċjenza tal-qalb

Aliskiren għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva serja (klassi funzjonali III-IV tal-Assoċjazzjoni Tal-Qalb ta' New York (NYHA)). Sprimeo HCT għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb minhabba tagħrif limitat dwar l-effikaċja klinika u s-sigurtà.

Anġjoedima

Bħal b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin –angiotensin, anġjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu anġjoedima (nefha fil-wieċċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew il-ilsien) kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' anġjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu anġjoedima, li f'xi każijiet sehhet wara użu ta' mediċini oħra li jistgħu jikkawżaw anġjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bi storja ta' anġjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu anġjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' anġjoedima, u pazjenti bħal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk anġjoedima ssehh, Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfiegħu għalkollox u ma jergawx ifiġġu. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tingħata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-miżuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuħa.

Pazjenti nieqsa mis-sodju u/jew volum

F'pazjenti nieqsa mis-sodju/jew nieqsa mill-volum, bħalma huma dawk li qed jirċievu dozi qawwijia ta' dijuretiċi, tista' taqa' l-pressjoni b'mod sintomatiku wara t-tnedija tat-trattament b'Sprimeo HCT. Sprimeo HCT għandu jintuża biss wara li ssir korrezzjoni ta' nuqqas eżistenti minn qabel ta' sodju u/jew tal-volum.

Żbilanċ tal-elettroliti

It-trattament b'Sprimeo HCT għandu jibda biss wara li ssir korrezzjoni tal-ipokalemija u ta' kwalunkwe ipomanjesimija koeżistenti. Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jraġżnu milli jkun hemm qawmien għdid ta' ipokalemija jew iżidu ipokalemija eżistenti minn qabel. Id-dijuretiċi thiazide għandhom jingħataw b'kawtela lil pazjenti b'kundizzjonijiet li jinvolvu telfien imsahħah tal-potassju, ngħidu aħna nefropatiji li jwasslu għal telf ta' melh u indeboliment prerenali (kardjoġeniku) tal-funzjoni tal-kliwi. Jekk l-ipokalemija tiżviluppa waqt it-terapija b'hydrochlorothiazide Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm stabbiltà korretta fil-bilanċ tal-potassju. Għalkemm l-ipokalemija tista' tiżviluppa bl-użu ta' dijuretiċi thiazide, terapija fl-istess waqt b'aliskiren tista' tnaqqas l-ipokalemija ikkawżata mid-dijuretiċi. Ir-riskju ta' ipokalemija huwa akbar f'pazjenti b'ċirrozi tal-fwied, pazjenti li jkunu qed jingħataw dijurezi mgħaġġla, pazjenti li ma jkunux qed jiehdu ammont xieraq ta' elettroliti u pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija fl-istess hin b'kortikosteroidi jew ormon adreno-kortikotropiku (ACTH) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Minn-naħa l-oħra, zidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u dawn jistgħu jihraxu bl-użu konkomitanti ta' sustanzi oħra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-għoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'diabette mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.5 u 4.8).

Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jraġżnu qawmien għdid ta' iponatrimija u alkalozi ipokloremika jew iżidu iponatrimija eżistenti minn qabel. Kien hemm iponatrimija, akkumpanjata b'sintomi newroloġiċi (dardir, diżorjentazzjoni progressiva, apatija). It-trattament b'hydrochlorothiazide għandu jinbada biss wara li ssir korrezzjoni ta' iponatremija eżistenti minn qabel. Fil-każ li tiżviluppa iponatremija gravi jew malajr waqt it-terapija b'Sprimeo HCT, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm in-natremija ma terġax lura għan-normal.

M'hemmx evidenza li Sprimeo HCT jista' jnaqqas jew jevita iponatrimija ikkawżata mid-dijuretiċi. In-nuqqas tal-chloride ġeneralment ikun hafif u s-soltu ma jkunx hemm bżonn ta' kura.

Il-pazjenti kollha mogħtija d-dijuretiċi thiazide għandhom ikunu mmonitorjati minn żmien għal żmien minhabba żbilanċi fl-elettroliti, b'mod partikulari fil-potassju, fis-sodju u fil-manjesju.

Thiazides jnaqqsu t-tnehhija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oġġla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Sprimeo HCT hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċimija qawwija tista' tkun sinjal ta' iperparatajrojdizmu moħħbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratajrojd.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi

Id-dijuretiċi thiazide jistghu jwaqqghu l-azotemija f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi. Meta Sprimeo HCT jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ minn żmien għal żmien tal-elettroliti tas-serum inkluż il-livelli tal-potassju, tal-kreatinina u tal-aċidu uriku fis-serum. Sprimeo HCT hu kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-kliewi jew anuriya (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali minn ħafif għal moderat ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Sal-lum għad m'hemmx esperjenza dwar l-użu periklu ta' Sprimeo HCT f'pazjenti li riċentement ħadu trapjant tal-kliewi.

Bħal sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, għandu jkun hemm attenzjoni meta aliskiren jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippredisponu għal disfunzjoni tal-kliewi bħal ipovolimja (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliewi. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Indeboliment akut tal-kliewi, li jerga' lura meta titwaqqaf il-kura, kien irrappurtat f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. F'każ li jseħhu xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliewi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

Indeboliment epatiku

Thiazides għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'funzjoni epatika indebolita jew mard tal-fwied li jkun qed javvanza, peress li tibdil żgħir tal-fluwidi u l-elettroliti jista' jippreċipita koma epatika. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża inizjali f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn ħafif għal moderat. Ma hemmx l-ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' Sprimeo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

M'hemmx esperjenza klinika b'Sprimeo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Inibituri moderati ta' P-gp

L-ghotja fl-istess hin ta' aliskiren 300 mg ma' ketoconazole 200 mg jew verapamil 240 mg wasslet għal zieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Għalhekk, għandha ssir kawtela meta aliskiren jingħata ma' inibituri ta' P-gp moderati bħal ketoconazole jew verapamil (ara sezzjoni 4.5).

Stenożi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħal ma jseħh b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali f'pazjenti li jsofru minn stenożi tal-aorta jew mitrali, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Stenożi tal-arterja renali u pressjoni renovaskulari għolja

M'hemmx tagħrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Sprimeo HCT f'pazjenti bi stenożi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenożi f'kilwa waħda. Madankollu, kif jiġri b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliewi, inkluż indeboliment gravi tal-kliewi, meta l-pazjenti bi stenożi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk isehh indeboliment tal-kliewi, il-kura għandha titwaqqaf.

Lupus erythematosus sistemiku

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, kienu rrapportati li jharrxu jew jattivaw lupus erythematosus sistemiku.

Effetti metabolici u endokrinarij

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jibdlu t-tolleranza għall-glukosju u jgħollu l-livelli ta' kolesterol, u trigliċeridi u aċidu uriku fis-serum. F'pazjenti diabetiċi jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża tal-insulina jew ta' sustanzi ipoglimiċi orali. L-użu konkomitanti ta' Sprimeo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontraindikati f'pazjenti b'diabetu mellitus (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT hu kontraindikati f'iperurikemija sintomatika (ara sezzjoni 4.3). Il-hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell tal-aċidu uriku fis-serum minhabba tnaqqis fit-tneħħija tal-aċidu uriku u jista' jwassal għal iperurikemija, jew iżidha, kif ukoll irazzan il-gotta f'pazjenti suxxettibbli.

Thiazides inaqqsu t-tneħħija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oghla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Sprimeo HCT hu kontraindikati f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċimja qawwija hafna tista' tkun sinjal ta' iperparatiroidizmu mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratiroidje.

Fotosensittività

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati b'dijuretiċi thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk reazzjoni ta' fotosensittività sseħħ waqt il-kura b'Sprimeo HCT, huwa rrakkomandat li titwaqqaf il-kura. Jekk l-ghoti mill-ġdid tad-dijuretiku huwa meħsub li jkun meħtieġ, huwa rrakkomandat li l-partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali jiġu protetti.

Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu

Hydrochlorothiazide, sulfonamid, kien assoċjat ma' reazzjoni idjosinkratika li twassal għal mijopija tranzitorja gravi u għal glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu. Is-sintomi jinkludu zieda gravi taċ-ċarezza viżwali jew uġiġh fl-ghajnejn u dan isseħħ normalment fi ftit sigħat jew gimghat mit-tnedija tat-trattament. Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu mhux ittrattata tista' twassal għal telf permanenti tal-vista. It-trattament primarju hu t-twaqqif ta' hydrochlorothiazide kemm jista' jkun malajr. Wiehed jista' jikkunsidra trattament mediku jew kirurġiku minnufih jekk il-pessjoni intraokulari tibqa' mhux ikkontrollata. Il-fatturi ta' riskju li jista' jwassal għal żvilupp ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' sulfonamid jew allergija għall-penisilin.

Generali

F'każ ta' diarea severa u persistenti, it-terapija b'Sprimeo HCT għandha titwaqqaf.

Bhall ma jseħħ bi kwalunkwe sustanza kontra l-pessjoni għolja, tnaqqis eċċessiv tal-pessjoni tad-demmi f'pazjenti b'kardjopatiya iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardjaku jew strowk.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jseħħu f'pazjenti, iżda x'aktarx isseħħu f'pazjenti li għandhom allergija u azzma.

Sustanzi mhux attivi

Spimeo HCT fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Spimeo HCT fih wheat starch. Huwa indikat għan-nies li jbatu minn mard tas-*coeliac*. Pazjenti li jbatu minn allergija għal qamh (differenti mill-marda tas-*coeliac*) m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Spimeo HCT

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tal-potassju fis-serum: L-effett tat-tnaqqis fil-potassium ta' hydrochlorothiazide jiddgħajf bl-effett ta' aliskeren li ma jhallix il-potassium jintilef. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum ikun mistenni li jitqawwa minn prodotti mediċinali oħrajn assoċjati mat-telf ta' potassium u ipokalmja (eż. diuretici kaljuretici oħrajn, kortikosteroidi, porog, ormon adrenokortikotropiku (ACTH), amphotericin, carbamazepine, penicillin G, derivati ta' salicylic acid). Bil-kontra, l-użu flimkien ma' agenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' agenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. diuretici li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun mehtieg li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' agent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskeren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b' dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum: Monitoraġġ perjodiku tal-potassium fis-serum huwa irrikmandat meta Spimeo HCT jingħata ma' prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum (eż. digitalis glycosides, anti-aritmijaċi).

Mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) inklużi inibituri selettivi cyclooxygenase-2 (inibituri COX-2), aċidu aċetilsaliċiliku, u NSAIDs mhux selettivi: Bhal ma jiġri b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistghu jnaqqsu l-effett li għandu aliskeren. NSAIDs jistghu wkoll idgħajfu l-attività diuretika u ta' kontra l-pressjoni għolja ta' hydrochlorothiazide.

F'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskeren u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-agħar, inkluż il-possibiltà ta' insuffiċjenza tal-kliwi li s-soltu terġa' tmur lura għal dak li kienet. Għalhekk l-użu ta' Spimeo HCT flimkien ma' NSAID jehtieg attenzjoni, speċjalment f'pazjenti anzjani.

Sustanzi kontra l-pressjoni oħrajn: L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' Spimeo HCT jista' jiżdied bl-użu fl-istess hin ta' sustanzi li jbaxxu l-pressjoni.

Tagħrif iehor dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Sustanzi kimiċi li kienu investigati b'aliskiren fi studji ta' farmakokinetika klinika kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrate, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate, digoxin, metformin, amlodipine, atorvastatin, cimetidine u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ta' rilevanza klinika ma ġew identifikati. B'hekk mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-dożaġġ għal aliskiren jew għal dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien

Interazzjonijiet ma' glikoproteina P: Fi studji ta' qabel l-użu kliniku instab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tneħhija mill-marrara ta' aliskiren. Rifampicin, li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibilità b'madwar 50% waqt studju kliniku. Indutturi oħrajn ta' P-gp (St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibilità ta' aliskiren. Għalkemm din ma ġietx investigata għal aliskiren, huwa magħruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-teħid ta' varjetà ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistgħu jżidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plażma. Għalhekk inibituri ta' P-gp jistgħu iżidu l-livelli fit-tessuti aktar mil-livelli fil-plażma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni ta' dan it-trasportatur.

Inibituri potenti ta' P-gp: Studju dwar interazzjoni b'doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is- $C_{\max}$ ta' aliskiren 75 mg b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b'doži oghla ta' aliskiren. F'indiviwi f'saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid AUC u $C_{\max}$ ta' aliskiren (150 mg) b'6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f'daqqa huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Inibituri moderati ta' P-gp: L-ġhoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irriżulta f'żieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plażma ta' aliskiren fil-preżenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tiġi rduppjata; id-doži ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-ogħla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkunu ttollerati sewwa fi provi kliniċi kkontrollati. Studji prekliniċi jindikaw li l-ġhoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Għalhekk għandha issir kawtela meta aliskiren jingħata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati oħrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

Sottostrati ta' P-gp jew inibituri dgħajfa: Ma deħru l-ebda interazzjonijiet rilevanti ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ingħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u $C_{\max}$ ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b'50%.

Inibituri tal-pompa organika ta' esportazzjoni anjonika (OATP): Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustanza ta' pompa organika ta' esportazzjoni anjonika. Għaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jingħataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tat-tronġa).

Meraq tal-grejpfrut: L-ghoti tal-meraq tal-grejpfrut ma' aliskiren wassal ghal tnaqqis fl-AUC u $s-C_{max}$ ta' aliskiren. L-ghoti tiegħu flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal ghal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ghoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal ghal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. Dan it-tnaqqis x'aktarx jgħri minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta il-joni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz tal-meraq tal-grejpfrut mill-passaġġ gastrointestinali. Għalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Sprimeo HCT.

Furosemide: Meta aliskiren ingħata ma' furosemide, l-AUC u C_{max} ta' furosemide tnaqqsu b'28% u 49% rispettivament. Għalhekk huwa irrakkomandat li l-effetti jkunu monitorati meta tinbeda u tkun qed tiġi agġustata t-terapija ta' furosemide biex dan ma jkunx sotto-utilizzat f'sitwazzjonijiet kliniċi ta' volum żejjed.

Warfarin: L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kienux evalwati.

Interazzjonijiet mal-ikel: Ikliet b'kontenut ta' xaħam għoli ntwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' hydrochlorothiazide

Meta jingħataw flimkien, il-prodott mediċinali li ġejjin jistgħu jinteragixxu ma' dijuretiċi thiazide:

Lithium: L-eliminazzjoni ta' lithium mill-kliewi titnaqqas mit-thiazides, għalhekk ir-riskju ta' tossiċità b'lithium tiżdied b'hydrochlorothiazide. L-ghotja ta' lithium ma' hydrochlorothiazide mhux irrikmandat. Jekk din it-tahlita tkun essenzjali, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livell ta' sodium fis-serum huwa irrikmandat waqt l-użu f'daqqa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes: Minhabba r-riskju ta' ipokalimja, hydrochlorothiazide għandu jingħata b'kawtela meta jkun assoċjat flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal *torsades de pointes*, b'mod partikulari antiirritmiċi ta' Klassi Ia u Klassi III u xi antipsikotiċi.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tas-sodju fis-serum: L-effett iponatremiku tad-dijuretiċi jista' jitqawwa bl-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal antidipressanti, antipsikotiċi, antiepilettiċi, u l-bqija. Wiehed għandu joqogħod attent meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw għal tul ta' żmien.

Pressor amines (eż. noradrenalina, adrenalina): Hydrochlorothiazide jista' jnaqqas ir-rispons ta' amini pressivi bħan-noradrenalina. Is-saħħa klinika ta' dan l-effett mhijiex ċerta u mhix biżżejjed sabiex tissuggerixxi l-użu tagħhom.

Digoxine jew glikosidi digitali oħra: Ipokalimja jew ipomanjesimija kkaġunata minn thiazide tista' ssehh bħala effett mhux mixtieq li jiffavorixxi l-bidu ta' aritmiji tal-qalb ikkaġunati minn digitalis.

Vitamina D u mluħa tal-kalċju: L-ghoti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, flimkien ma' vitamina D jew flimkien ma' mluħa tal-kalċju jista' jżid il-qawwa li biha jogħla l-kalċju fis-serum. L-użu flimkien ta' dijuretiċi tat-tip thiazide jista' jwassal għal iperkalċimja f'pazjenti predisposti għal iperkalċimja (eż. iperpartirojdiżmu, kanċer jew kundizzjonijiet riżultat tal-vitamina D) minhabba zieda fir-riassorbiment ittabulat tal-kalċju.

Agenti antidiabetiċi (eż. insulina u sustanzi antidiabetiċi mill-halq): It-thiazides jistgħu jbiddu t-tolleranza għaz-zokkor. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża tal-prodott mediċinali antidiabetiku (ara sezzjoni 4.4). Metformin għandu jintuża b'kawtela minhabba r-riskju ta' aċidożi lattika kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali li jista' jkun hemm u li hija marbuta ma' hydrochlorthiazide.

Imblukkaturi beta u dijazossidu: L-użu konkomitanti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, ma' imblukkaturi beta jista' jżid ir-riskju ta' ipergliċemija. Djuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jkabbu l-effett ipergliċemiku ta' dijazossidu.

Prodotti mediċinali użati fil-kura tal-gotta: Aġġustament fid-doża tal-prodotti mediċinali urikosuriċi jista' jkun meħtieġ minhabba li hydrochlorthiazide jista' jżid il-livell ta' aċidu uriku fis-serum. Żieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone tista' tkun meħtieġa. L-ghoti flimkien ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jista' jżid l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal allopurinol.

Sustanzi antikolinergiċi u prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw il-motilità gastrika: Il-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide tista' tiżdied b'sustanzi antikolinergiċi (eż. atropina, biperiden), mid-dehra minhabba tnaqqis fil-moviment gastrointestinali spontanju u r-rata ta' tbatil tal-istonku. Għall-kuntrarju, hu anticipat li sustanzi prokinetiċi bħač-čisaprida jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide.

Amantadina: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi kkawżati minn amantadina.

Raži ta' skambju anjoniku: L-assorbiment ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jonqos permezz ta' kolestiramina jew kolestipol. Dan jista' jwassal għal effetti sottoterapewtiċi tad-dijuretiċi thiazide. Madanakollu, l-ghoti ta' doži ta' hydrochlorthiazide u raža b'tali mod li ma jgħibtux flimkien u allura hydrochlorthiazide jingħata mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4-6 sigħat wara li jingħataw ir-raži inaqas b'ħafna l-interazzjoni.

Sustanzi ċitotossiċi: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta' sustanzi ċitotossiċi (eż. ċiklofosfamid, methotrexate) u jsaħhu l-effetti majelosoppressivi tagħhom.

Rilassanti tal-muskoli skelettriċi li mhum iex depolarizzanti: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, isaħhu l-azzjoni ta' derivati ta' curare.

Alkoħol, barbiturati u narkotiċi: L-ghoti flimkien ta' dijuretiċi thiazide ma' sustanzi li għandhom ukoll effett li jbaxxi l-pressjoni tad-dem (eż. billi jnaqqsu l-attività simpatetika tas-sistema nervuża ċentrali jew il-važodilatazzjoni diretta) jista' jwassal biex titqawwa l-pressjoni baxxa mal-waqqaf.

Metildopa: Kien hemm rapporti iżolati ta' anemija emolitika li seħhet meta hydrochlorthiazide intuża flimkien ma' metildopa.

Jodju bħala sustanza ta' kuntrast: F'każ ta' deidrazzjoni kkaġunata minn dijuretiċi, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza renali akuta, speċjalment b'doži għoljin ta' prodotti ta' jodju. Il-pazjenti għandhom jiġu riidratati qabel l-ghoti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx taghrif dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku fi frien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi ohra li jahdmu direttament fuq RAAS kienu assoċjati ma' malformazzjonijiet tal-feti u mwiet tal-frieħ meta intużaw waqt it-tieni u t-tielet trimestru. Hemm esperjenza limitata b'hydrochlorthiazide waqt it-tqala, speċjalment waqt l-ewwel trimestru. Studji fl-annimali mhumex suffiċjenti.

Hydrochlorthiazide jghaddi minn ġol-plaċenta. Fuq bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni farmakoloġika ta' hydrochlorthiazide l-użu tiegħu waqt it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni tal-plaċenta u l-fetu u jista' jikkawża effetti fil-fetu u fit-tarbija tat-twelid bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u trombocitopenija.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-edima waqt il-ġestazzjoni, pressjoni għolja waqt it-tqala jew qabel l-eklampsja minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni tal-plaċenta, minghajr effett ta' benefiċċju fuq il-progress tal-marda.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-pressjoni għolja essenzjali waqt it-tqala hlief f'sitwazzjonijiet rari fejn ma jkun jista' jintuża l-ebda trattament ieħor.

Ma sarux studji kliniċi speċifiċi b'din it-tahlita, għalhekk Sprimeo HCT m'ghandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala jew f'nisa li qed jippjanaw biex johorġu tqa u huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3). Għandha ssir bidla għal kura alternattiva xierqa qabel ma tkun ippjanta tqala. Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Sprimeo HCT għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddigh

Mhux magħruf jekk aliskiren jghaddix fil-halib tal-mara. Aliskiren għadda fil-halib ta' firien li kienu qed iredgħu.

Hydrochlorthiazide jghaddi ġol-halib tal-bniedem bi kwantitajiet żgħir. Thiazides f'dożi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinbixxu l-produzzjoni tal-halib.

L-użu ta' Sprimeo HCT matul it-treddigh mhuwiex irrakkomandat. Jekk Sprimeo HCT jintuża waqt it-treddigh, id-dożi għandhom jinzammu kemm jista' jkun baxxi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Sprimeo HCT x'aktax ma jaffettwax il-hila biex ssuq u thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' terapija kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Tahlita aliskiren/hydrochlorothiazide

Is-sigurtà ta' Sprimeo HCT kienet evalwata f'9 provi kliniċi b'aktar minn 3,900 pazjent, inklużi aktar minn 700 ikkurati għal aktar minn 6 xhur, u 190 għal aktar minn sena. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi wriet li m'hemmx assoċjazzjoni mas-sess, età, indiċi tal-massa tal-ġisem, razza jew etniċità. Kura b'Sprimeo HCT kellha frekwenza globali ta' esperjenzi avversi b'dożi sa' 300 mg/25 mg simili għall-plaċebo. Reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu hfief fin-natura tagħhom u rarament kienu jehtieġu twaqqif tat-terapija. L-aktar reazzjoni avversa tal-medicina komuni osservata b'Sprimeo HCT hija dijarea. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rappurtati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Sprimeo HCT (aliskiren u hydrochlorothiazide) u elenkati fil-paragrafi rispettivi dwar il-komponenti individwali jistgħu jsehħu b'Sprimeo HCT.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht hija definita permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjeta' tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Dijarea

Dijarea: Id-dijarea hija reazzjoni avversa għall-medicina marbuta mad-doża għal aliskiren. Fi provi klinici kontrollati, il-frekwenza ta' dijarea f'pazjenti kkurati b'Sprimeo HCT kienet 1.3% meta mqabbla ma' 1.4% f'pazjenti kkurati b'aliskiren jew 1.9% f'pazjenti kkurati b'hydrochlorothiazide.

Potassium fis-serum: Fi prova klinika kbira ikkontrollata bi placebo, l-effetti opposti ta' aliskiren (150 mg jew 300 mg) u hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fuq il-potassium fis-serum bejn wiehed u iehor ibbilanċaw lill-xulxin f'ħafna pazjenti. F'pazjenti oħrajn, wiehed jew l-iehor mill-effetti jista' jiddomina. Għandhom jiġu imkejla il-livelli tal-potassium fis-serum b'mod perijodiku sabiex jiġi magħruf jekk hemmx żbilanċ tal-elettroliti f'pazjenti li għandhom riskju f'intervalli xierqa (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tagħrif iehor dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi oħrajn li kienu rrapportati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali jistgħu jseħħu b'Sprimeo HCT anki jekk ma dehrux waqt provi klinici.

Aliskiren

Kura b'aliskiren sa 300 mg wasslet għal frekwenza ta' reazzjonijiet avversi simili għall-placebo. Reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu ħfief u mumentanji fin-natura u rari kienu jehtiegu t-twaqqif tat-terapija. L-aktar effett avvers tal-medicina komuni huwa dijarea.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina magħrufa għall-aliskiren huma pprezentati fit-tabella hawn taht bl-użu tal-istess konvenzjoni kif imfisser qabel għat-taħlita fissa.

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: Sturdament

Disturbi vaskulari

Mhux komuni: Pressjoni baxxa

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Dijarea

Disturbi fis-sistema immuni

Rari: Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Mhux komuni: Raxx, reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs), nekroliżi epidermali tossika (TEN) u reazzjonijiet mukużi fil-ħalq

Rari: Anġioedima

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: Artralġja

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Mhux komuni: Insuffiċjenza akuta tal-kliwi, indeboliment tal-kliwi

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Mhux komuni: Edima periferali

Investigazzjonijiet

Komuni: Iperkalimja

Rari: Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit

Rari: Żieda fil-kreatinina tad-demm

Anġjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehhew waqt il-kura b'aliskiren. Fi provi kliniċi kkontrollati, anġjoedima u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehhew b'mod rari waqt il-kura b'aliskiren b'rati li setgħu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' anġjoedima jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedima (nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu wkoll irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' anġjoedima jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedima, li f'xi każijiet kienet assoċjata mal-ġhoti ta' mediċini oħrajn magħrufa li jikkawżaw anġjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-ACE jew l-ARBs).

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu rrappurtati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva/ anġjoedima (l-aktar tbatija biex tiehu n-nifs jew tibra', raxx, ħakk, ħorriqija jew nefha tal-wiċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xofftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jgħamlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artralġja għet irrappurtata f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'xi każijiet dan sehh bħala parti minn reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 perċentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll b'agenti oħra li jahdmu fuq is-sistema renin-angiotensin, bħall-ACEI u l-ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agent oħra li jahdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ġhoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'diabette mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwix rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, kliewi li ma jahdmux tajjeb u każi ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu f'riskju (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm ukoll rapporti ta' edima periferali, zieda fil-kreatinina fid-demm u reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs), inkluża n-nekroliżi epidermali tossika (TEN) u reazzjonijiet mukużi fil-halq.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide għe preskritt b'mod estensiv għal hafna snin, spiss f'dożi oghla minn dawg li jinsabu f'Sprimeo HCT. Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin għew irrappurtati f'pazjenti li ngħataw kura b'dijuretiċi thiazide biss, inkluż hydrochlorothiazide:

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Rari:	Tromboċitopenija, xi kultant b'purpura
Rari hafna:	Agranuloċitosi, dipressjoni tal-mudullun tal-ghadam, anemija emolitika, lewkopenija
Mhux magħruf:	Anemija aplastika

Disturbi fis-sistema immuni

Rari hafna:	Sensittività eċċessiva
-------------	------------------------

Disturbi tal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni hafna:	Ipokalimja
Komuni:	Iperuriċemija, ipomanjesimija, iponatrija
Rari:	Iperkalċimija, Iperglicemija, l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-ahar
Rari hafna:	Alkolozi iperkloremika

Disturbi psikjatriċi

Rari:	Dipressjoni, disturbi fl-irquad
-------	---------------------------------

Disturbi fis-sistema nervuża

Rari:	Sturdament, uġiġħ ta' ras, parestezija
-------	--

Disturbi fl-ghajnejn

Rari:	Indeboliment fil-vista
Mhux magħruf:	Glawkoma gravi fl-angolu tal-gheluq

Disturbi fil-qalb

Rari:	Arritemiji kardijaci
-------	----------------------

Disturbi vaskulari

Komuni:	Pressjoni baxxa mal-waqqaf
---------	----------------------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari hafna:	Distress respiratorju (inkluż pulmonite u edima fil-pulmuni).
-------------	---

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Tnaqqis fl-aptit, dardir hafif u remettar
Rari:	Skumduja fl-addome, stitikezza, dijarea
Rari hafna:	Pankreatite

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Rari:	Kolestazi ġol-fwied, suffeja
-------	------------------------------

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni:	Urtikarja u forom ohrajn ta' raxx
Rari:	Reazzjonijiet ta' fotosensittività
Rari hafna:	Reazzjonijiet fil-ġilda bħal f'lupus erythematosus, riattivazzjoni ta' lupus erythematosus fil-ġilda, vaskulite li tinnekrotizza u nekroliżi epidermali tossika
Mhux magħruf:	Eritema multiformi

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Mhux magħruf:	Spazmi fil-muskoli
---------------	--------------------

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

Mhux magħruf:	Disfunzjoni fil-kliewi, indeboliment sever tal-kliewi
---------------	---

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Komuni:	Impotenza
---------	-----------

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Mhux magħruf:	Astenja, deni
---------------	---------------

Investigazzjonijiet

Komuni hafna:	Żieda fil-kolesterol u t-trigliceridi
Rari:	Glikosurja

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx taghrif dwar il-kura ta' doża eċċessiva b'Sprimeo HCT. L-aktar haga li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jbaxxi l-pressjoni.

Doża eċċessiva b'hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' nuqqas ta' elettroliti (ipokalmija, ipoklorimja, iponatrija) u deidratazzjoni li tiġi minn dijurezi eċċessiva. L-aktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalmija tista' twassal għall spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aktar evidenti assoċjati mal-użu fl-istess hin ta' digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali kontra l-aritmiji. Għandu jinbeda trattament ta' support jekk jkun hemm ipotensjoni sintomatika.

Fi studju mwettaq f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodijalisi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-dijalisi kien baxx (< 2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-dijalisi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espożizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Inibitur tar-renin (aliskiren) f'tahlita ma' dijuretiċi (hydrochlorothiazide), Kodiċi ATC: C09XA52

Sprimeo HCT jikkombina żewġ sustanzi kontra l-pressjoni għolja biex jikkontrolla il-pressjoni tad-dem u f'pazjenti bi pressjoni għolja naturali: Aliskiren li jgħamel parti minn klassi ta' inibituri tar-renin diretti u hydrochlorothiazide minn klassi ta' dijuretiċi thiazide. It-tahlita ta' dawn iż-żewġ sustanzi b'mekkaniżmi ta' azzjoni kumplementari tipprovdi effett addittiv kontra l-pressjoni għolja, u jbaxxi l-pressjoni bi grad akbar minn kull wieħed mill-komponenti meħudin waħidhom.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi r-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensin f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwat li agenti oħrajn li jinibixxu r-RAAS (inibituri tal-enzimi li jikkonvertu l-enzimi (ACEI) u imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw zieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' agenti kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin sa' issa.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja darba kuljum ta' aliskiren b'doži ta' 150 mg u 300 mg ikkawżaw tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-dem sistolika u dijastolika li nżammu fuq perijodu shih ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-doži (b'hekk żammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-ogħla u l-anqas għar-rispons dijastoliku sa' 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaxxi l-pressjoni deher wara gimgħatejn. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura li ngħatat fit-tul (12-il xahar), u ma kienetx tiddependi mill-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem u razza.

Hemm studji dwar terapija ikkombinata għal aliskiren miżjud ma' dijuretiku hydrochlorothiazide, l-imblukkatur tal-kanali tal-calcium amlodipine u l-l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu effikaċji u tollerati sew.

L-effikaċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Inghataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 ġimgha bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il ġimgha, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 ġimgha. Matul medda ta' 12-il ġimgha, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dozi magħzula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmm kienu sinjifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-soghla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarrea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 ġimghat f'754 anzjan bi pressjoni għolja (≥ 65 sena) u pazjenti anzjani hafna (30% ≥ 75 sena) l-ghoti ta' aliskiren b'dozi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdew tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demmm (kemm sistolika u dijastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis iehor fil-pressjoni tad-demmm meta ngħataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dozi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doża u l-ebda effett fuq r-rata tal-polz f'pazjenti ikkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Meta twaqqfet it-terapija, l-pressjoni reġgħet lura għall-livelli tal-linja bażi fuq perijodu ta' numru ta' ġimghat, mingħajr ma kien hemm effett rebound għall-pressjoni tad-demmm jew PRA.

Waqt studju li dam għaddej 36 ġimgha fost 820 pazjent b'disfunzjoni iskemika tal-ventrikolu xellugi, ma deher l-ebda tibdil fl-immudellar mill-ġdid tal-ventrikolu li kien evalwat permezz tal-volum sistoliku aħhari tal-ventrikolu xellugi b'aliskiren meta mqabbel mal-placebo fil-quċcata tat-terapija ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, tehid l-isptar minhabba infart, attackki tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt għal għarrieda wara li l-pazjent kien reġa' gie f'sensih kienu jixbhu lil xulxin fil-grupp mogħti aliskiren u fil-grupp mogħti l-placebo. Madanakollu, f'pazjenti mogħtijha aliskiren kien hemm rata oghla b'mod qawwi ta' iperkalemija, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliwi meta mqabbel mal-grupp mogħti l-placebo.

Aliskiren kien evalwat għall-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliwi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliwi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) bi jew mingħajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demmm fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien tahlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta gie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kienux se jibbenefikaw minn aliskiren. Riżultati ta' studji preliminari indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.09 favur placebo (95% *Confidence Interval*: 0.97, 1.22, 2-sided $p=0.17$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' kondizzjonijiet avversi serji b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo għal kumplikazzjonijiet renali (4.7% kontra 3.3%), iperkalemija (36.9% kontra 27.1%), pressjoni baxxa (18.4% kontra 14.6%) u puplesija (2.7% kontra 2.0%). L-inċidenza akbar ta' puplesija mhux fatali kienet oghla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

Hydrochlorothiazide

Is-sit ta' fejn jahdmu d-dijuretiċi thiazide huwa l-aktar it-tubu distali konvolut renali. Intwera li hemm riċettur li għandu affinità għolja fil-kortiċi renali bħala s-sit ewlieni fejn jehel u jahdem id-dijuretiku thiazide u jiġi inibit it-trasport ta' NaCl fit-tubu distali konvolut. Il-mod ta' kif jahdmu d-dijuretiċi thiazide huwa permezz tal-inibizzjoni tas-simportatur Na^+Cl^- billi jikkompeti għas-sit tas- Cl^- , b'hekk jeffettwa il-mekkaniżmi li bihom jerġgħu jiġu assorbiti l-elettroliti: iżid direttament l-eskrezzjoni ta' sodium u chloride b'madwar l-istess ammont, u indirettament b'din l-azzjoni dijuretika billi jnaqqas il-volum tal-plażma, b'konsegwenza ta' zidiet fl-attività tar-renin fil-plażma, sekrezzjoni ta' aldosterone u telf tal-potassium fl-awrina tnaqqis tal-potassium fis-serum.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

L fuq minn 3,900 pazjent bil-pressjoni għolja irċieview Sprimeo HCT darba kuljum fi provi kliniċi.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja ta' Sprimeo HCT ipprovdiet tnaqqis dipendenti fuq id-doża kemm fil-pressjoni sistolika kif ukoll dijastolika li nżammu fuq il-perijodu kollu tal-24 siegħa intervall bejn id-doži. L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgha u l-akbar effett jidher l-aktar wara 4 ġimghat. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura fit-tul, u ma kienx jiddependi fuq l-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem jew etniċità. L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' doża waħda tat-taħlita inżamm għal 24 siegħa. Meta twaqqfet il-kura b'aliskiren (aliskiren b'hydrochlorothiazide jew minghajru miżjud), il-pressjoni tad-demmm marret lura għal-linja bażi b'mod gradwali (3-4 ġimghat) minghajr ma deher ebda effett *rebound*.

Sprimeo HCT kien studjat fi prova ikkontrollata bi placebo li kienet tinkludi 2,762 pazjent bil-pressjoni għolja bil-pressjoni dijastolika ≥ 95 mmHg u < 110 mmHg (pressjoni medja tal-linja bażi ta' 153.6/99.2 mmHg). F'dan l-istudju, Sprimeo HCT f'doži minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ikkawżaw tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sistolika/dijastolika) minn 17.6/11.9 mmHg sa 21.2/14.3 mmHg, rispettivament, imqabbla ma' 7.5/6.9 mmHg bil-placebo. L-akbar tnaqqis tal-pressjoni b'dawn id-doži imħalta kienu akbar b'mod sinifikanti minn daww miksuba bid-doži rispettivi ta' aliskiren u hydrochlorothiazide użati waħidhom. It-taħlita ta' aliskiren u hydrochlorothiazide innnewtralizzat iż-żieda reattiva ta' PRA ikkawżata minn hydrochlorothiazide.

Meta tingħata f'pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja u li għandhom pressjoni għolja hafna (pressjoni sistolika ≥ 160 mmHg u/jew pressjoni dijastolika ≥ 100 mmHg), doži ta' Sprimeo HCT minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg mogħtija mingħajr titrazzjoni tad-doża aktar minn monoterapija wrew rati ta' kontroll tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ($< 140/90$ mmHg) meta imqabbla ma' monoterapija rispettivi. F'din il-popolazzjoni, Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ipprovdiet tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm minn 20.6/12.4 mmHg sa 24.8/14.5 mmHg, li kienu superjuri b'mod sinifikanti għal monoterapija rispettivi. Is-sigurtà tat-terapija kombinata kienet simili għall-monoterapija rispettivi kienet x'kienet is-severità tal-pressjoni għolja u irrispettivament minn jekk kienx hemm ukoll riskji kardjovaskulari. Pressjoni baxxa u każijiet avversi relatati ma kienux komuni bil-kura kombinata bl-ebda żieda f'pazjenti anzjani.

Fi studju fuq 880 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'aliskiren 300 mg, it-taħlita aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 15.8/11.0 mmHg, li kienet akbar b'mod sinifikanti minn monoterapija b'aliskiren 300 mg. Fi studju b'722 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'hydrochlorothiazide 25 mg, it-taħlita ta' aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 16.78/10.7 mmHg, li kienu akbar b'mod sinifikanti mill-monoterapija b'hydrochlorothiazide waħdu.

Fi prova klinika ohra, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Spimeo HCT hċ kienet evalwata f'489 pazjent obeż bi pressjoni għolja li ma wrewx rispons għal hidrochlorothiazide 25 mg (linja bażi tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demm 149.4/96.8 mmHg). F'din il-popolazzjoni li hi diffiċli biex tikkura, Spimeo HCT ikkawza tnaqqis fil-pressjoni (sistolika/dijastolika) ta' 15.8/11.9 mmHg imqabbel ma' 15.4/11.3 mmHg għal irbesantan/hidrochlorothiazide, 13.6/10.3 mmHg għal amlodipine/hidrochlorothiazide u 8.6/7.9 mmHg għal monoterapija b'hydrochlorothiazide, b'sigurtà simili għal monoterapija b'hydrochlorothiazide.

Fi studju f'183 pazjent randomised bi pressjoni għolja severa (medja tal-pressjoni dijastolika bilqiegħda ta' ≥ 105 u < 120 mmHg), kura b'kors ta' aliskiren bl-opzjon li jizdied hidrochlorothiazide 25 mg deher li kien sigur u effikaċji biex ibaxxi l-pressjoni.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-biodisponibilità assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaham naqqsu is- C_{max} b' 85% u l-AUC b'70%. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fss jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jingħata darba kuljum u l-livelli ta' stat fss huma darbiejn oghla minn dik li tintlaħq bl-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Wara li jingħata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fss hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirx b'mod estensiv fl-ispazju extravaskulari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Metabolizmu u eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren jiġi eliminat b'ħala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (irkupru tad-doża orali radjuattiva = 91%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi metabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metabolizmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tingħata mill-ħalq. Wara l-ġhotja minn ġol-vina, it-tnehhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/h.

Il-kwalità lineari

L-esponiment għal aliskiren zied ftit b'mod aktar minn proporzjonali għaž-żieda fid-doża. Wara li tingħata doża waħda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm żieda ta' ~2.3 u 2.6-il darba fl-AUC u s- C_{max} rispettivament. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mill-proporzjon mad-doża ma ġewx identifikati. Mekkanizmu possibbli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sil tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tnehhija mill-fwied u mill-marrara.

Hydrochlorothiazide

Assorbiment

L-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, wara doża mill-ħalq, huwa mgħaġġel (t_{max} madwar sagħtejn). Iż-żieda fil-medja tal-AUC hija lineari u fi proporzjon mad-doża fil-medda terapewtika.

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, jekk hemm għandu tifsira klinika minima. Il-bijodisponibilità assoluta ta' hydrochlorothiazide hija ta' bejn 70% wara l-ġhoti mill-ħalq.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher huwa minn 4-8 l/kg. Hydrochlorothiazide li jiċċirkola huwa mwahħal ma' proteini tas-serum (40-70%), l-aktar mal-albumina tas-serum. Hydrochlorothiazide jakkumula wkoll fl-eritroċiti f'bejn wiehded u iehor 3 darbiet aktar mill-livell li jkun hemm fil-plażma.

Metabolizmu u eliminazzjoni

Hydrochlorothiazide ġeneralment jiġi mneħħi bhala sustanza mhux mibdula. Hydrochlorothiazide jitneħħa mill-plażma b' medja tal-*half-life* ta' bejn 6 u 15-il siegħa fil-fażi ta' eliminazzjoni terminali. M'hemmx bidla fil-kinetiki ta' hydrochlorothiazide minn dożi ripetuti, u l-akkumulazzjoni hi minima meta tingħata doża darba kuljum. Hemm aktar minn 95% tad-doża assorbita li tiġi mneħħija bhala sustanza mhux mibdula fl-awrina. It-tneħħija renali hija magħmula minn filtrazzjoni passiva u sekrezzjoni attiva għal ġot-tubu ż-żgħir renali.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Wara li jingħataw pilloli ta' Sprimeo HCT, il-medji tal-hin tal-quċċati tal-konċentrazzjoni huwa fi żmien siegħa għal aliskiren u 2.5 siegħa għal hydrochlorothiazide.

Ir-rata u l-livell ta' assorbiment ta' Sprimeo HCT huma ekwivalenti għal biodisponibilità ta' aliskiren u hydrochlorothiazide meta jingħataw bhala monoterapija individwali. L-effett li deher bl-ikel kien simili għal Sprimeo HCT bħal dak tal-monoterapija individwali.

Karatteristiċi f'pazjenti

Sprimeo HCT intwera li huwa effettiv bhala kura li tingħata darba kuljum kontra l-pressjoni għolja f'pazjenti aduti, ikun x'ikun is-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-etniċità.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren mhumieq effettwati b'mod sinifikanti f'pazjenti b'mard tal-fwied haġf għal moderat. B'hekk, mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied haġf għal moderat. M'hemmx dejta dwar pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied ikkurati b'Sprimeo HCT. Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali haġf għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Fil-preżenza ta' indeboliment tal-kliwi, il-quċċata medja tal-livelli tal-plażma u l-valuri AUC ta' hydrochlorothiazide jizdiedu u r-rata ta' tneħħija tal-awrina tonqos. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi bejn haġf u moderat, dehret żieda tripla fl-AUC ta' hydrochlorothiazide. F'pazjenti b'indeboliment renali qawwi dehret żieda ta' 8 darbiet fl-AUC. Sprimeo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti li jbatu minn anurja jew indeboliment renali sever ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u l-użu konkomitanti ta' Sprimeo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetiki ta' aliskiren kienu evalwati f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ġhoti ta' doża waħda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiki ta' aliskiren (bidla fis- C_{max} ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b'saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b'mod qawwi l-farmakokinetiki ta' aliskiren f'pazjenti b'ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jingħata lil pazjenti b'ESRD li qed jingħataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f'dawn il-pazjenti. Madanakollu, l-użu ta' aliskiren mhuwix irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża tal-bidu għall-pazjenti anzjani. Tagħrif limitat jissuġġerixxi li t-tneħħija sistemika ta' hydrochlorothiazide tonqos kemm f'individwi anzjani b'saħħithom kif ukoll f'dawk bi pressjoni għolja meta mqabbla ma' voluntiera żgħar b'saħħithom.

M'hemmx dejta farmakokinetika għall-popolazzjoni pedjatrika.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Studji b'aliskiren dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq is-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew funzjoni kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità f'annimali minn dozi ripetuti kienu konsistenti mal-irritazzjoni lokali li hi maghrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren. Ma nstabx li kien hemm xi potenzjal karċinoenu għal aliskiren fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq ġrieden transġeniċi li dam 6 xhur. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-għamja li kien registrat fi firien b'doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kienux statistikament sinifikanti. Aliskiren ma kellux potenzjal mutaġeniku, tossiċità fuq l-embriju-fetu jew teratoġeniċità. Il-fertilità, żvilupp ta' qabel it-twelid u ta' wara t-twelid ma kienux effettwati fil-firien.

Evalwazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku biex jindikaw il-bżonn li jingħata hydrochlorothiazide fi bnedmin kienu jinkludu essejs ġenotossiċi u tossiċità riproduttiva u studji dwar kanċeroġeniċità f'annimali gerriema. Hemm dejta kliniċi estensivi għal hydrochlorothiazide u dawn kienu riflessi fis-sezzjonijiet rilevanti.

Is-sejbiet osservati fl-istudji ta' tossiċità ta' ġimagħtejn u 13-il ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk osservati qabel b'monoterapiji ta' aliskiren u hydrochlorothiazide. Ma kienu osservati l-ebda sejbiet ġodda jew mhux mistennija ta' rilevanza għall-użu uman. Żieda fil-vakwolazzjoni ċellulari taż-żona glomerulosa tal-glandola adrenali kienet osservata waqt l-istudju ta' tossiċità ta' 13-il ġimgħa fil-firien. Is-sejba kienet osservata f'annimali kkurati b'hydrochlorothiazide iżda mhux f'dawk l-annimali li rċievew aliskiren wahdu jew sustanza mingħajr il-medicina. Ma kienx hemm evidenza li din is-sejba kienet akbar fit-tahlita aliskiren/hydrochlorothiazide minhabba li denret biss f'qawwa minima fl-annimali kollha.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Lactose monohydrate
Wheat starch
Povidone
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous
Talc

Kisja:

Talc
Hypromellose
Macrogol
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)
Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

24 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji PA/Alu/PVC – Alu:
Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50 jew 56 pillola.
Pakketti b'ħafna li jkun fihom 90, 98 jew 280 pillola.

Folji PVC/ polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) – Alu:
Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 jew 98 pillola.
Pakketti b'wiehed (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 56 x 1 pillola.
Pakketti b'ħafna li fihom 280 pillola.
Pakketti b'ħafna (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 98 x 1 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jew tal-qawwiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/061-080

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

23.06.2011

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET GHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHD FIS-SUQ**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sistema ta' Farmakovigilanza

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakovigilanza ppreżentata f'Modulu 1.8.1 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq tkun fis-sehħ u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott mediċinali jkun fis-suq.

Sistema ta' l-immaniġġar tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet ta' farmakovigilanza kif deskrit fil-Pjan ta' Farmakovigilanza kif inhu maqbul fil-RMP ppreżentat f'Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti tal-RMP kif maqbul mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP).

Kif imsemmi fil-linji gwida tas-CHMP dwar sistemi tal-immaniġġar tar-Riskju għal prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem, l-RMP aġġornat irid jiġi ppreżentat fl-istess żmien mar-Rapport Perjodiku ta' Aġġornament dwar is-Sigurtà (PSUR) li jmiss.

Barra minn hekk l-RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta tasal informazzjoni għida li jista' jkollha impatt fuq l-Ispeċifikazzjonijiet tas-Sigurtà, fuq il-Pjan ta' Farmakovigilanza jew l-attivitajiet ta' minimizzazzjoni tar-riskju;
- Fi żmien 60 jum minn meta jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju);
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni.
- **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD L-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Mhux applikabbli.

- **OBBLIGU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jagħmel, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin

Deskrizzjoni	Data mistennija
Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta r-riżultati finali u r-rapport ta' studju finali dwar il-fażi tat-trattament ta' kura attiva tal-istudju ALTITUDE meta dawn isiru disponibbli.	31 ta' Lulju 2012
Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta pjan tal-immaniggar tar-riskju (RMP) aġġornat li jiddeskrivi b'mod xieraq it-thassib rigward is-sigurtà, l-attivitajiet ta' farmakoviġilanza u l-interventi kollha maħsuba biex ir-riskji kollha jiġu identifikati, ikkaratterizzati, ipprevvenuti jew minimizzati.	Fi żmien xahar wara li tohroġ id-deċiżjoni tal-Kummissjoni

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNES III

TIKKETTA U FULJETT JA TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIH FOLJI TAL-PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spriemo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (bħala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/010	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/683/011	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/012	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/013	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/014	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/015	56 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/016	56 pillola miksija b'rita (56x1; folja mtaqqba b'doża wahda)
EU/1/11/683/017	90 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/018	98 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIH FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett ghal aktar taghrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/001	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/683/002	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/003	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/004	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/005	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/006	56 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

FOLJI (KALENDARJU)(PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Primeo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita

Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PVC/PCTFE**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Primeo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/020

280 pillola miksija b'rita (20x14)

EU/1/11/683/019

98 pillola miksija b'rita (2x49; folja mtaqqba b' doża wahda)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PA/ALU/PVC**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Primeo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (bħala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehied fih 14-il pillola.
30 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wiehied fih 30 pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehied fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINCHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/009	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/683/007	90 pillola miksija b'rita (3x30)
EU/1/11/683/008	98 pillola miksija b'rita (2x49)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Primeo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakketti, kull wiehed fih 14-il pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/019
EU/1/11/683/020

98 pillola miksija b'rita (2x49; folja mtaqqba b'doża wahda)
280 pillola miksija b'rita (20x14)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Primeo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehied fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakketti, kull wiehied fih 14-il pillola.
90 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wiehied fih 30 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/008	98 pillola miksija b'rita (2x49)
EU/1/11/683/009	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/683/007	90 pillola miksija b'rita (3x30)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIH FOLJI TAL-PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett ghal aktar taghrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/030	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/683/031	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/032	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/033	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/034	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/035	56 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/036	56 pillola miksija b'rita (56x1; folja mtaqqba b'doża wahda)
EU/1/11/683/037	90 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/038	98 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIH FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett ghal aktar taghrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/021	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/683/022	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/023	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/024	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/025	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/026	56 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

FOLJI (KALENDARJU)(PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Primeo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita

Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PVC/PCTFE**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Primeo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/040

280 pillola miksija b'rita (20x14)

EU/1/11/683/039

98 pillola miksija b'rita (2x49; folja mtaqqba b' doża wahda)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PA/ALU/PVC**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.
30 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wiehed fih 30 pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/029	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/683/027	90 pillola miksija b'rita (3x30)
EU/1/11/683/028	98 pillola miksija b'rita (2x49)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Primeo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakketti, kull wiehed fih 14-il pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/039
EU/1/11/683/040

98 pillola miksija b'rita (2x49; folja mtaqqba b'doża wahda)
280 pillola miksija b'rita (20x14)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Primeo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wieħed fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakketti, kull wieħed fih 14-il pillola.
90 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wieħed fih 30 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/028	98 pillola miksija b'rita (2x49)
EU/1/11/683/029	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/683/027	90 pillola miksija b'rita (3x30)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIH FOLJI TAL-PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bħala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/050	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/683/051	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/052	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/053	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/054	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/055	56 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/056	56 pillola miksija b'rita (56x1; folja mtaqqba b'doża wahda)
EU/1/11/683/057	90 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/058	98 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIH FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett ghal aktar taghrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/041	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/683/042	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/043	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/044	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/045	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/046	56 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

FOLJI (KALENDARJU)(PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Primeo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita

Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PVC/PCTFE**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Primeo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wieħed fih 14-il pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wieħed fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/060

280 pillola miksija b'rita (20x14)

EU/1/11/683/059

98 pillola miksija b'rita (2x49; folja mtaqqba b' doża wahda)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PA/ALU/PVC**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Primeo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.
30 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wiehed fih 30 pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/049	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/683/047	90 pillola miksija b'rita (3x30)
EU/1/11/683/048	98 pillola miksija b'rita (2x49)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Primeo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wieħed fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakketti, kull wieħed fih 14-il pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/059
EU/1/11/683/060

98 pillola miksija b'rita (2x49; folja mtaqqba b'doża wahda)
280 pillola miksija b'rita (20x14)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Primeo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehied fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakketti, kull wiehied fih 14-il pillola.
90 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wiehied fih 30 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/048	98 pillola miksija b'rita (2x49)
EU/1/11/683/049	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/683/047	90 pillola miksija b'rita (3x30)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIH FOLJI TAL-PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bħala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/070	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/683/071	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/072	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/073	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/074	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/075	56 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/076	56 pillola miksija b'rita (56x1; folja mtaqqba b'doża wahda)
EU/1/11/683/077	90 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/078	98 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIH FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett ghal aktar taghrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/061	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/683/062	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/063	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/064	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/065	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/683/066	56 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

FOLJI (KALENDARJU)(PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Primeo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita

Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PVC/PCTFE**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Primeo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wieħed fih 14-il pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wieħed fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/080

280 pillola miksija b'rita (20x14)

EU/1/11/683/079

98 pillola miksija b'rita (2x49; folja mtaqqba b' doża wahda)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PA/ALU/PVC**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Primeo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehied fih 14-il pillola.
30 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wiehied fih 30 pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehied fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/069	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/683/067	90 pillola miksija b'rita (3x30)
EU/1/11/683/068	98 pillola miksija b'rita (2x49)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Primeo HCT 300 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Primeo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehied fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakketti, kull wiehied fih 14-il pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/079
EU/1/11/683/080

98 pillola miksija b'rita (2x49; folja mtaqqba b'doża wahda)
280 pillola miksija b'rita (20x14)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Primeo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wieħed fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakketti, kull wieħed fih 14-il pillola.
90 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wieħed fih 30 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/683/068	98 pillola miksija b'rita (2x49)
EU/1/11/683/069	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/683/067	90 pillola miksija b'rita (3x30)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Primeo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita

Primeo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita

Primeo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita

Primeo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet moghtija lilek. M'ghandekx tgħaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tieghek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Primeo HCT u għalxiex jintuza
2. Qabel ma tiehu Primeo HCT
3. Kif għandek tiehu Primeo HCT
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħžen Primeo HCT
6. Aktar tagħrif

1. X'INHUM PRIMEO HCT U GĦALXIEX JINTUZA

Il-pilloli ta' Primeo HCT fihom żewġ sustanzi attivi, li jismhom aliskiren u hydrochlorothiazide. It-tnejn li huma jgħinu sabiex tikkontrolla il-pessjoni għolja (ipertensjoni).

Aliskiren huwa sustanza li tagħmel parti minn klassi ġdida ta' medicini li jissejju inibituri ta' renin. Dawn inaqqsu l-ammont ta' angiotensin II li l-ġisem jista' jipproduci. B'angiotensin II il-vini tad-demmi jidjiequ u l-pessjoni tad-demmi toghla. Bit-tnaqqis ta' angiotensin II, il-vini tad-demmi jistrieħu, u l-pessjoni tad-demmi titbaxxa.

Hydrochlorothiazide jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejju diuretici thiazide. Hydrochlorothiazide iżid l-ammont ta' awrina li tgħaddi, li ukoll tbaxxi il-pessjoni tad-demmi.

Pessjoni tad-demmi għolja iżżid l-ammont ta' xogħol fuq il-qalb u l-arterji. Jekk dan idur għal żmien twil, jista' jagħmel il-ħsara fil-vini tad-demmi fil-moħħ, qalb u kliewi, u jista' jikkawża puplesija, insufficjenza tal-qalb, attakk tal-qalb jew insufficjenza tal-kliewi. Billi tbaxxi l-pessjoni tad-demmi għal-livelli normali jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa dawn id-disturbi.

Primeo HCT jintuza biex tiġi ikkurata l-pessjoni għolja tad-demmi.

2. QABEL MA TIEHU SPRIMEO HCT

Tieħux Sprimeo HCT

- jekk inti allergiku/a (tbat i minn sensitività eċċessiva) għal aliskiren jew hydrochlorothiazide, derivati ta' sulphonamide (medicini li jintużaw għal-kura ta' infezzjonijiet fis-sider jew tal-awrina) jew sustanzi oħra ta' Sprimeo HCT. Jekk taħseb li tista' tkun allergiku/a, tieħux Sprimeo HCT u staqsi lit-tabib tiegħek għall-parir.
- jekk għaddejt minn dawn il-forom li ġejjin ta' angjoedima (tbatija biex tieħu n-nifs, jew biex tibra', jew nefha tal-wiċċ, idejn u saqajn, għajnejn u/jew l-ilsien):
 - angjoedima meta haadt aliskiren.
 - angjoedima ereditarja.
 - angjoedima mingħajr l-ebda kawża magħrufa.
- jekk inti għandek aktar minn 3 xhur tqala. (Huwa aħjar ukoll li tevita Sprimeo HCT fil-bidu tat-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).
- jekk qieghda bejn it-tielet u d-disa' xahar tat-tqala.
- jekk għandek problemi serji tal-fwied jew tal-kliewi.
- jekk m'intix kapaċi tipproduċi l-awrina (anuriya).
- jekk il-livell ta' potassju jew ta' sodju fid-demmi tiegħek huwa baxx wisq minkejja l-kura.
- jekk il-livell ta' kalċju fid-demmi tiegħek huwa għoli wisq minkejja l-kura.
- jekk inti għandek il-gotta (kristalli ta' aċidu uriku fil-gogi).
- jekk qed tieħu ciclosporin (medicina li tintuża f'każ ta' trapjant sabiex jiġi evitat li l-organu jiġi riġettat jew għal kundizzjonijiet oħra, eż. artrite reumatojda jew dermatite atopika), itraconazole (medicina wżata biex tikkura infezzjonijiet tal-fungu) jew quinidine (medicina li tintuża biex ttrranga r-ritmu tal-qalb).
- jekk inti għandek dijabete mellitus jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi u qed tingħata kura b'wahda minn dawn il-klassijiet ta' medicini użati għall-kura tal-pressjoni għolja:
 - b' "impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin" bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ.
 - jew
 - b' "imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin 2" bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.

Jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tgħodd għalik, tieħux Sprimeo HCT u kellew lit-tabib tiegħek.

Oqghod attent hafna b'Sprimeo HCT

- jekk għandek ideboliment tal-funzjoni tal-kliewi, it-tabib tiegħek jikkunsidra sew jekk Sprimeo HCT huwiex xieraq għalik, u jista' jiddeċiedi li jissorveljak mill-qrib.
- jekk kellek trapjant tal-kliewi.
- jekk tbat i minn problemi tal-fwied.
- jekk tbat i minn problemi tal-qalb.
- jekk tbat i minn angjoedima (tbatija biex tieħu n-nifs, jew biex tibra', jew nefha tal-wiċċ, idejn u saqajn, għajnejn u/jew l-ilsien). Jekk dan jiġri, waqqaf Sprimeo HCT u kkuntattja lit-tabib tiegħek.
- jekk għandek id-dijabete (livell għoli ta' zokkor fid-demmi tiegħek).
- jekk għandek livell għoli ta' kolesterol jew trigliceridi fid-demmi tiegħek.
- jekk tbat i minn marda li tissejjah lupus erythematosus (magħrufa wkoll bħala "lupus" jew "SLE").

- jekk tbat minn allergija jew azzma.
- jekk qed tiehu wahda minn dawn il-klassijiet ta' medicini uzati għall-kura tal-pressjoni għolja:
 - “impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin” bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ. jew
 - “imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin 2” bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- jekk qiegħed/qiegħda fuq dieta baxxa mill-melħ.
- jekk għandek sinjali u sintomi bħal għatx anormali, halq xott, dgħjufija ġenerali, nġhas, uġiġħ fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, jew il-qalb tħabbat mgħaġġla b' mod anormali li tista' tindika effett eċċessiv ta; hydrochlorothiazide (li jinsab f' Primeo HCT).
- jekk ikollok reazzjonijiet fil-ġilda bħal raxx wara esponiment għax-xemx.
- jekk ikollok tnaqqis fil-vista jew uġiġħ fl-ghajn. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' zieda tal-pressjoni f' għajnejk u dan jista' jsehh fi ftit sigħat jew ġimġhat wara li tiehu Primeo HCT. Dan jista' jwassal biex tiflew id-dawl għal kollox, jekk ma tikkurahiex (ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tghodd għalik.

Inti għandek tghid lit-tabib tiegħek jekk inti taħseb li inti tqila (jew tista' toħroġ tqila). Primeo HCT mhuwiex irrakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'għandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuza f'dan l-istadju. (ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).

Mhuwiex irrakkomandat l-użu ta' Primeo HCT fi tfal u f'adoloxxenti ta' taħt it-18-il sena.

Meta tiehu medicini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew hadt dan l-ahhar xi medicini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

Huwa importanti b' mod partikolari li tghid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża il-medicini li ġejjin:

- litju (medicina li tintuża biex tikkura xi tipi ta' dipressjoni);
- medicini jew sustanzi li jżidu l-ammont ta' potassju fid-demem tiegħek. Dawn jinkludu supplimenti ta' potassju jew sostituti tal-melħ li fihom il-potassju, medicini li ma jittilfux il-potassju u eparina.
- medicini li jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' potassju fid-demem tiegħek, bħal diuretiċi (pilloli tal-ilma), kortikosteroidi, lassativi, carbenoxolone, amphotericin jew penisillin G.
- medicini li jistgħu jwasslu għal “*torsades de pointes*” (taħbit tal-qalb irregolari), bħall-antiirritmiċi (medicini uzati biex jitrattaw problemi tal-qalb) u xi antipsikotiċi.
- medicini li jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' sodju fid-demem tiegħek, bħal antidepressanti, antipsikotiċi, anieplettiċi (carbamazepine).
- medicini uzati biex itaffu l-uġiġħ jew l-infjammazzjoni, speċjalment sustanzi anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs), inkluż inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (inibituri Cox-2).
- medicini ohra li jikkuraw pressjoni għolja, inkluż metildopa.
- medicini biex iżidu l-pressjoni bħal adrenalina jew noradrenalina.
- digoxin jew glicosidi digitalis ohrajn (medicini uzati għat-trattament ta' problemi tal-qalb).
- vitamina D u mluħa tal-kalcju.
- medicini għall-kura tad-dijabete (sustanzi mill-halq bħal metformin jew insulini).
- medicini li jistgħu jżidu l-livelli taz-zokkor fid-demem bħal imblukkaturi beta u diazoxide.
- medicini uzati għat-trattament tal-gotta, bħal allopurinol.
- sustanzi antikolinergici (medicini li jintużaw għall-kura ta' diversi disturbi bħal brim gastrointestinali, spażmi fil-bużżieqa tal-awrina, azzma, tqalligħ minn ċaqliq, spażmi fil-muskoli, marda ta' Parkinson u bħala għajjnuna għall-anestezija).

- amantadina (medicina li tintuza għall-kura tal-marda ta' Parkinson, li tintuza wkoll biex tittratta jew tipprevjeni ċertu mard li ġej minn viruses).
- kolestiramina, kolestipol jew rażi oħrajn (sustanzi użati l-aktar fil-kura ta' livelli għoljin ta' xaħmijiet fid-demm).
- mediċini ċitotossiċi (użati għall-kura tal-kanċer), bħal methotrexate jew cyclophosphamide.
- rilassanti tal-muskoli (mediċini li jirrisaw il-muskoli li jintużaw waqt l-operazzjonijiet).
- l-alkohol, pilloli tal-irqad u anestetiki (mediċini li bihom il-pazjenti jkunu jistghu jagħmlu operazzjonijiet u proċeduri oħra).
- mezzi kontrastanti jodiċi (sustanzi użati waqt eżaminazzjoni ta' immagini)
- mediċini għall-artrite

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jiehu xi prekawzzjonijiet oħra jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- furosemide, medicina li tagħmel parti minn dawg magħrufin bħala diuretiċi, jew pilloli "tal-pipi", li jintużaw biex jizdied l-ammont ta' awrina li tagħmel.
- xi medicina li tintuza biex tikkura infezzjonijiet, bħal ketoconazole.
- verapamil, medicina li tintuza biex tbaxxi l-pressjoni għolja, biex tirranga r-ritmu tal-qalb jew għall-kura ta' angina pectoris.

Meta tiehu Sprimeo HCT mal-ikel u max-xorb

Għandek tiehu Sprimeo HCT ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin kuljum. M'għandekx tiehu Sprimeo HCT mal-meraq tal-grejpfrut.

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tahseb li jista' jkun li trid tqila (jew qed tippjana li tohroġ tqila). It-tabib tiegħek normalment javżak biex tieqaf tiehu Sprimeo HCT qabel ma tohroġ tqila jew malli tkun taf li inti tqila u se jagħtik parir biex tiehu medicina oħra minflok Sprimeo HCT. Sprimeo HCT mhux irrakkomandat waqt it-tqala, u m'għandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista' jagħmel hsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuza wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew se tibda tredda' dalwaqt. Sprimeo HCT mhuwiex irrakkomandat għal ommijiet li qed treddghu u t-tabib jista' jagħżel kura oħra għalik jekk inti tixtieq tredda', speċjalment meta t-tarbija tiegħek tkun għadha titwiċċ, jew tkun twieldet qabel iż-żmien.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Bhall- hafna mediċini oħrajn li jintużaw biex ibaxxu l-pressjoni, b'din il-medicina tista' thossok sturdut. Jekk jggarab dan is-sintomu, issuqx u thaddimx għodod jew magni.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Sprimeo HCT

Sprimeo HCT fih lactose (zokkor tal-halib). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Sprimeo HCT fih il-wheat starch (lamtu tal-qamh). Indikat għan-nies li jbatu minn mard tas-*coeliac*. Pazjenti li jbatu minn allergija għal qamh (differenti mill-marda tas-*coeliac*) m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

3. KIF GHANDEK TIEHU SPRIMEO HCT

Dejjem ghandek tiehu Sprimeo HCT eżatt skond il-parir tat-tabib tieghek. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża ta' Sprimeo HCT li ssoltu tinghata hija pillola waħda kuljum. Ibla' l-pillola shiha bi ftit ilma. Ghandek tiehu Sprimeo HCT ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin kuljum. M'ghandekx tiehu Rasiler HCT flimkien mal-meraq tal-grejpfrut. Waqt il-kura tieghek, it-tabib tieghek jista' jaġġusta d-doża tieghek skond ir-rispons tal-pressjoni tad-demmm tieghek.

Sprimeo HCT jista' jkun gie ordnat lilek minhabba li l-kura li inghatajt qabel ma baxxietlekx il-pressjoni tad-demmm tieghek biżżejjed. Jekk dan huwa l-każ, it-tabib tieghek ser jghidlek kif taqleb minn dik il-kura għal Sprimeo HCT.

Jekk tiehu Sprimeo HCT aktar milli suppost

Jekk bi żball hadt wisq pilloli Sprimeo HCT, ikkonsulta mat-tabib tieghek minnufih. Jista' jkollok bżonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tiehu Sprimeo HCT

Jekk tinsa tiehu doża ta' din il-medicina, huda malli tiftakar u imbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin tagħha tas-soltu. Jekk ikun kważi wasal il-hin tad-doża li jmissek ghandek sempliciment tiehu il-pillola li jmiss fil-hin tas-soltu. **M'ghandekx** tiehu doża doppja (żewġ pilloli f'daqqa) biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Tieqafx tiehu din il-medicina, anki jekk tkun qed thossok tajjeb/tajba (sakemm it-tabib tieghek ma jghidlekx biex tagħmel dan).

Nies li jkolhom il-pressjoni tad-demmm għolja hafna drabi ma jinnutaw l-ebda sinjal tal-problema. Hafna nies iħossuhom normali. Huwa importanti hafna li tiehu din il-medicina eżattament kif jghidlek it-tabib tieghek sabiex tikseb l-aqwa riżultati u tnaqqas ir-riskju li jkollok effetti sekondarji. Żomm l-appuntamenti mat-tabib tieghek anki jekk tkun qed thossok tajjeb.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina oħra, Sprimeo HCT jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Jista' jkun li jkollok twaqqaf Sprimeo HCT.

Effetti sekondarji irrappurtati fi provi kliniċi għal pazjenti b'Sprimeo HCT kienu:

Komuni (jaffettwaw anqas minn 1 f'kull 10 pazjenti):

- Dijarea

Bhal ma jghodd għall-kwalunkwe tahlita ta' żewġ sustanzi attivi, effetti sekondarji assoċjati ma' kull komponent individwali ma jistgħux jiġu esklużi.

Aliskiren:

Effetti komuni (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 10 pazjenti):

- Dijarrea
- Uġiġh fil-ġogi (artralġja)
- Livell għoli ta' potassium fid-demmm
- Sturdament

Mhux komuni (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 100 pazjent):

- Raxx tal-ġilda (dan jista' jkun sinjali ta' reazzjonijiet allergiċi jew angjoedima – ara l-effetti sekondarji “Rari” hawn taht)
- Problemi bil-kliewi li jinkludu indeboliment akut tal-kliewi (tnaqqis serju fl-awrina)
- Nefha tal-idejn, ghekiesi jew saqajn (edema periferali)
- Reazzjonijiet serji fuq il-ġilda (nekrolizi epidermali tossika u/jew reazzjonijiet mukużi fil-halq – hmura fil-ġilda, infafet fix-xofftejn, fl-ghajnejn jew il-halq, tqaxxir tal-ġilda, deni)
- Pressjoni tad-demm baxxa

Rari (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 1,000 pazjent):

- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) u angjoedima (is-sintomi tagħha jistgħu jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibla', raxx, hakk, horriqija jew nefha fil-wieċ, fl-idejn u fis-saqajn, fl-ghajnejn, fix-xofftejn u/jew fl-ilsien, sturdament)
- Żieda fil-livell ta' kreatinina fid-demm

Hydrochlorothiazide:

Effetti komuni hafna (jeffettwaw aktar minn 1 f'kull 10 pazjenti)

- Livell baxx ta' potassju fid-demm
- Żieda fil-lipid fid-demm

Effetti komuni (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 10 pazjenti)

- Livell għoli ta' aċidu uriku fid-demm
- Livell baxx ta' manjesju fid-demm
- Livell baxx ta' sodju fid-demm
- Sturdament, mejt meta tkun bilwieqfa
- Nuqqas ta' aptit
- Dardir u rimettar
- Raxx bil-hakk u tipi oħrajn ta' raxx
- Nuqqas ta' hila li jkollok jew iżżomm erezzjoni

Rari (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 1,000 pazjent)

- Livell baxx ta' plejtlits tad-demm (kultant bid-demm jew tbengil taht il-ġilda)
- Livell għoli ta' kalċju fid-demm
- Livell għoli ta' zokkor fid-demm
- L-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-agħar
- Burdata hażina (depressjoni)
- Disturbi fl-irqad
- Sturdament
- Uġiġn ta' ras
- Tnemnim jew titrix
- Disturb fil-vista
- Tahbit tal-qalb mhux normali
- Skonfort fiż-żaqq
- Stitikezza
- Dijarea
- Disturbi fil-fwied li jista' jsehh flimkien ma' sfuriya fil-ġilda u fl-abjad tal-ghajnejn
- Żieda fis-sensittività tal-ġilda ghax-xemx
- Zokkor fl-awrina

Rari hafna (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 10,000 pazjent)

- Deni, griżmejn homor jew ulċeri fil-halq, infezzjonijiet aktar frekwenti (nuqqas totali jew livell baxx ta' ċelluli tad-demem bojod)
- Ġilda ċassa, gheja, qtugħ ta' nifs, awrina ta' lewn skur (anemija emolitika)
- Raxx, ħakk, hobbejż, diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibla', sturdament (reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva)
- Konfużjoni, gheja, ġbid u spażi tal-muskoli, in-nifs jittiehed b'hatf (alkalozi ipokloremika)
- Diffikultà biex tiehu n-nifs flimkien ma' deni, sogħla, tisfir, qtugħ ta' nifs (distress respiratorju li jinkludi pulmonite u edima fil-pulmuni)
- Uġiġħ qawwi fil-parti ta' fuq tal-istonku (infjammazzjoni tal-frixa)
- Raxx fil-wiċċ, uġiġħ fil-ġogi, disturb fil-muskoli, deni (lupus erythematosus)
- Infjammazzjoni tal-arterji u tal-vini b'sintomi bħal raxx, tikek vjola fl-aħmar, deni (vaskulite)
- Mard qawwi fil-ġilda li jikkawża raxx, ġilda hamra, nfafet fix-xofftejn fl-ġhajnejn jew fil-halq, tqaxxir tal-ġilda, deni (nekrolozi epidermali tossika)

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi kkalkulata mid-dejta disponibbli)

- Dghufija
- Tbenġil u infezzjonijiet frekwenti (anemija aplastika)
- Tnaqqis fil-vista jew uġiġħ f'ġhajnejk minhabba pressjoni għolja (sinjali possibbli ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu)
- Mard gravi tal-ġilda li jikkawża raxx, ġilda hamra, infafet fuq ix-xofftejn, l-ġhajnejn jew il-halq, ġilda titqaxxar, deni (eritema multiformi)
- Spażmi fil-muskoli
- Tnaqqis gravi fl-ammont ta' awrina li għaddi (sinjali possibbli ta' disturb fil-kliewi jew insuffiċjenza renali), dghufija (astenja)
- Deni

5. KIF TAHŻEN SPRIMEO HCT

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Sprimeo HCT wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna. Id-data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

6. AKTAR TACĦRIF

X'fih Sprimeo HCT

- Kull pillola miksija b'rita ta' Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg fiha 150 mg aliskiren (bħala il-hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide. Is-sustanzi l-oħra huma cellulose microcrystalline, crospovidone, lactose monohydrate, wheat starch, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, talc, hypromellose, macrogol, titanium dioxide (E171).
- Kull pillola miksija b'rita ta' Sprimeo HCT 150 mg/25 mg fiha 150 mg aliskiren (bħala il-hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide. Is-sustanzi l-oħra huma cellulose microcrystalline, crospovidone, lactose monohydrate, wheat starch, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, talc, hypromellose, macrogol, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172).

- Kull pillola miksija b’rita ta’ Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg fiha 300 mg aliskiren (b’hala il-hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide. Is-sustanzi l-oħra huma cellulose microcrystalline, crospovidone, lactose monohydrate, wheat starch, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, talc, hypromellose, macrogol, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172).
- Kull pillola miksija b’rita ta’ Sprimeo HCT 300 mg/25 mg fiha 300 mg aliskiren (b’hala il-hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide. Is-sustanzi l-oħra huma cellulose microcrystalline, crospovidone, lactose monohydrate, wheat starch, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, talc, hypromellose, macrogol, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172).

Id-Dehra ta’ Sprimeo HCT u l-kontenuti tal-pakkett

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b’rita huma pilloli miksijin b’rita bojod, ovali stampati b’ “LCP” fuq naha u “NVR” fuq l-oħra.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b’rita huma pilloli miksijin b’rita jagħtu fl-istess, ovali stampati b’ “CLL” fuq naha u “NVR” fuq l-oħra.

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b’rita huma pilloli miksijin b’rita vjola bojod, ovali stampati b’ “CVI” fuq naha u “NVR” fuq l-oħra.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b’rita huma pilloli miksijin b’rita sofor ċari, ovali stampati b’ “CVV” fuq naha u “NVR” fuq l-oħra.

Sprimeo HCT jigi f’pakketti li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 jew 98 pillola.

Pakketti li fihom 90 (3x30), 98 (2x49) jew 280 (20x14) pillola huma pakketti b’ħafna.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jew il-qawwiet kollha jkunu għal skop kummerċjali f’pajjizek.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

Manifattur

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

Għal kull taġirif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien approvat l-ahħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Agenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>