

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

Excipienți: Fiecare comprimat conține 25 mg lactoză monohidrat și 24,5 mg amidon din grâu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare albă, inscripționat cu „LCP” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la persoane adulte.

Sprimeo HCT este indicat în cazul pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu aliskiren sau hidroclorotiazidă.

Sprimeo HCT este indicat ca terapie de substituție în cazul pacienților a căror tensiune arterială este controlată adecvat cu aliskiren și hidroclorotiazidă, administrate concomitent, la același nivel al dozei ca și combinația.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Sprimeo HCT este de un comprimat pe zi. Sprimeo HCT trebuie administrat cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Sucul de grapefruit nu trebuie să fie consumat împreună cu Sprimeo HCT.

Efectul antihipertensiv se manifestă în mod substanțial în decurs de 1 săptămână, iar efectul maxim se observă, în general, în decurs de 4 săptămâni.

Doze în cazul pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu aliskiren sau hidroclorotiazidă

Poate fi recomandată stabilirea treptată a dozelor individuale cu fiecare din cele două componente înainte de trecerea la combinația fixă. Se poate trece direct de la monoterapie la combinația fixă când acest lucru este adecvat din punct de vedere clinic.

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg poate fi administrat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu aliskiren 150 mg sau hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Dacă tensiunea arterială rămâne necontrolată după 2-4 săptămâni de terapie, doza poate fi crescută treptat până la maxim 300 mg/25 mg de Sprimeo HCT zilnic. Dozajul trebuie individualizat și ajustat în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Doze în cazul utilizării ca terapie de substituție

Din considerente practice, pacienții cărora li se administrează aliskiren și hidroclorotiazidă sub formă de comprimate separate pot trece la un comprimat cu o combinație fixă de Sprimeo HCT conținând aceleași doze ale componentelor.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Datorită componentei hidroclorotiazidă, utilizarea de Sprimeo HCT este contraindicată la pacienții cu anurie și la pacienții cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) < 30 ml/min și 1,73 m²). Administrarea concomitentă de Sprimeo HCT cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA) sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2). Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pacienți vârstnici (cu vârste peste 65 ani)

Doza inițială recomandată de aliskiren la pacienții vârstnici este de 150 mg. Nu se observă nicio scădere suplimentară, semnificativă din punct de vedere clinic, a tensiunii arteriale în urma măririi dozei la 300 mg la majoritatea pacienților vârstnici.

Pacienți copii și adolescenți

Sprimeo HCT nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți sub 18 ani din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1.) sau la alte substanțe derivate din sulfonamidă.
- Antecedente de angioedem la administrarea de aliskiren.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Anurie.
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min și 1,73 m²).
- Hipokaliemie, hiponatremie, hipercalcemie refractare la tratament și hiperuricemie simptomatică.
- Insuficiență hepatică severă.
- Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină și itraconazol, doi foarte potenți inhibitori ai glicoproteinei P (P-gp) și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (de exemplu chinidină) (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

La subiecții cu predispoziție, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, accident vascular cerebral, hiperkaliemie și modificări ale funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), mai ales când au fost asociate medicamente care influențează acest sistem (vezi pct. 5.1). Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron în urma asocierii de aliskiren cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau a unui blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) este, prin urmare, nerecomandată.

Utilizarea de aliskiren în asociere cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență cardiacă

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă gravă (clasa funcțională III-IV New York Heart Association (NYHA)). Datorită datelor de eficacitate și siguranță clinică limitate, Sprimeo HCT trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Angioedem

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, angioedemul sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) au fost raportate la pacienți tratați cu aliskiren.

Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au urmat utilizării altor medicamente care pot determina apariția angioedemului, incluzând blocanți ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei) (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu antecedente de angioedem pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu aliskiren (vezi pct. 4.3 și 4.8). Ca urmare, aliskiren trebuie prescris cu precauție la pacienți cu antecedente de angioedem, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8), în special la începutul tratamentului.

Dacă apare angioedemul, Sprimeo HCT trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalină. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii pentru pacient.

Pacienți cu depleție sodică și/sau volemică

La pacienții cu depleție de sodiu și/sau cu depleție volemică, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice, poate apărea hipotensiunea arterială simptomatică, după inițierea tratamentului cu Sprimeo HCT. Sprimeo HCT trebuie utilizat numai după corectarea oricărei depleții preexistente de sodiu și/sau volemică.

Dezechilibru electrolitic

Tratamentul cu Sprimeo HCT trebuie început numai după corectarea hipokaliemiei și a oricărei hipomagneziemii coexistente. Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hipokaliemiei sau pot agrava hipokaliemia existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienți cu afecțiuni care implică pierderi accentuate de potasiu, de exemplu nefropatii cu pierdere de săruri și insuficiență prerenală (cardiogenă) a funcției renale. Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, trebuie întreruptă administrarea Sprimeo HCT până la stabilizarea echilibrului kaliemic. Cu toate că în cazul utilizării de diuretice tiazidice poate apărea hipokaliemie, terapia concomitentă cu aliskiren poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Riscul apariției hipokaliemiei este mai mare la pacienți cu ciroză hepatică, pacienți care manifestă diureză accentuată, pacienți cu un aport oral inadecvat de electroliți și pacienți care urmează o terapie concomitentă cu corticosteroizi sau corticotrofină (ACTH) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Dimpotrivă, în cadrul experienței după punerea pe piață s-au observat creșteri ale concentrațiilor serice de potasiu la administrarea aliskiren, acestea putând fi agravate de utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv a concentrațiilor electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Administrarea concomitentă a aliskirenului și IECA sau BRA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3, 4.5 și 4.8).

Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hiponatremiei și alcalozei hipocloremice sau pot agrava hiponatremia preexistentă. A fost observată hiponatremia, însoțită de simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie început numai după corectarea hiponatremiei preexistente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu Sprimeo HCT, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Nu există dovezi că Sprimeo HCT ar reduce sau preveni hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de ion de clor se prezintă, în general, într-o formă ușoară și de obicei nu necesită tratament.

Toți pacienții cărora li s-au administrat diuretice tiazidice trebuie să fie monitorizați periodic pentru a li se depista dezechilibrele electrolitice, mai ales cele privind potasiul, sodiul și magneziul.

Tiazidele reduc excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Sprimeo HCT trebuie întreruptă dacă hipercalcemia apare în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Insuficiență renală și transplant renal

Diureticele tiazidice pot accelera apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează Sprimeo HCT la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electroliților serici, inclusiv kaliemia, creatinemia și concentrația plasmatică a acidului uric. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă sau anurie (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată ($\text{RFG} \geq 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Sprimeo HCT la pacienți cărora li s-a efectuat recent un transplant renal.

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, este necesară prudență la administrarea de aliskiren în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum ar fi hipovolemie (de exemplu datorită pierderii de sânge, diareei severe sau prelungite, vărsăturilor prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică, diabet zaharat sau boală renală. Administrarea concomitentă de aliskiren și IECA sau BRA este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$). În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă, în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

Insuficiență hepatică

Tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienți cu insuficiență hepatică sau boală hepatică progresivă, întrucât modificări minore ale echilibrului lichidian și electrolitic ar putea precipita coma hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date privind utilizarea Sprimeo HCT la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Nu există experiență clinică în ceea ce privește administrarea Sprimeo HCT la pacienți cu insuficiență hepatică.

Inhibitori moderați ai P-gp

Administrarea concomitentă de aliskiren 300 mg cu ketoconazol 200 mg sau verapamil 240 mg a condus la o creștere cu 76% sau 97% respectiv a ASC a aliskiren. De aceea, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu inhibitori moderați ai glicoproteinei P, cum este ketoconazolul sau verapamilul (vezi pct. 4.5).

Stenoza valvei aortice și valvei mitrale, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă prudență deosebită în cazul pacienților care suferă de stenoză aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Stenoza arterei renale și hipertensiune renovasculară

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea Sprimeo HCT la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic. Cu toate acestea, similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, există un risc crescut de afecțiuni renale, inclusiv insuficiență renală acută, când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu aliskiren. Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau agravând lupusul eritematos sistemic.

Efecte metabolice și endocrine

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză și pot crește concentrațiile plasmatice ale colesterolului, trigliceridelor și ale acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale. Administrarea concomitentă de Sprimeo HCT cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat (vezi pct. 4.3).

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Sprimeo HCT este contraindicat în hiperuricemia simptomatică (vezi pct. 4.3). Hidroclorotiazida poate crește concentrațiile plasmatice de acid uric din cauza clearance-ului scăzut al acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia și, de asemenea, poate accelera evoluția gutei la pacienții susceptibili.

Tiazidele scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Sprimeo HCT trebuie întreruptă dacă hipercalcemia apare în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Sprimeo HCT, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale de UVA.

Glaucom acut cu unghi îngust

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, a fost asociată cu o reacție idiosincronică care a condus la miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi îngust. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate conduce la cecitate. Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergie la sulfonamidă sau penicilină.

Aspecte generale

În cazul apariției diareei severe și persistente, tratamentul cu Sprimeo HCT trebuie oprit.

Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică ar putea conduce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Pot apărea reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar apariția acestora este mai probabilă la pacienții cu alergii sau astm bronșic.

Excipienți

Sprimeo HCT conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sprimeo HCT conține amidon din grâu. Acesta este adecvat pentru pacienții cu celiachie. Pacienții cu alergie la grâu (diferită de boala celiacă) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații privind interacțiunile altor medicamente cu Sprimeo HCT

Medicamente care influențează concentrațiile serice ale potasiului: Efectul de depleție potasică al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de favorizare a retenției de potasiu al aliskirenului. Totuși, se preconizează că acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului seric poate fi potențat de alte medicamente asociate cu pierderea de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotropic (ACTH), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G, derivați ai acidului salicilic). Dimpotrivă, administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile serice de potasiu (de exemplu diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate conduce la creșterea concentrațiilor serice ale potasiului. Dacă se consideră necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația serică de potasiu, se recomandă prudență. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente influențate de tulburări de kaliemie: Se recomandă monitorizarea periodică a kaliemiei în cazul administrării Sprimeo HCT cu medicamente influențate de tulburări de kaliemie (de exemplu glicozide digitale, antiaritmice).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic, și AINS neselective: Similari altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. AINS pot de asemenea reduce efectul antihipertensiv al hidroclorotiazidei.

La unii pacienți cu alterarea funcției renale (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskiren și hidroclorotiazida administrate concomitent cu AINS poate conduce la o deteriorare în și mai mare măsură a funcției renale, inclusiv la o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, la utilizarea Sprimeo HCT cu un AINS este necesară prudență, în special la pacienți vârstnici.

Alte antihipertensive: Efectul antihipertensiv al Sprimeo HCT poate fi intensificat prin utilizarea concomitentă de alte antihipertensive.

Informații suplimentare privind interacțiunile aliskirenului

Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Compuși care au fost investigați în studiile clinice farmacocinetice cu aliskiren includ acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazonă, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat, digoxină, metformină, amlodipină, atorvastatină, cimetidină și hidroclorotiazidă. Nu au fost identificate interacțiuni relevante clinic. Drept urmare, nu este necesară ajustarea dozei pentru aliskiren sau aceste medicamente administrate concomitent.

Interacțiuni cu glicoproteina P: În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskirenului. În cadrul unui studiu clinic, rifampicina, care este un inductor al P-gp, a redus biodisponibilitatea aliskirenului cu aproximativ 50%. Alți inductori de P-gp (sunătoare) ar putea să scadă biodisponibilitatea aliskirenului. Deși acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatică. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

Inhibitori potenți ai P-gp: Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește C_{max} a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. La subiecții sănătoși, itraconazol (100 mg) crește ASC și C_{max} ale aliskirenului (150 mg) de 6,5, respectiv 5,8 ori. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă a aliskiren și a inhibitorilor potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Inhibitori moderați ai P-gp: Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) sau verapamil (240 mg) cu aliskiren (300 mg) a condus la o creștere cu 76%, respectiv 97% a ASC a aliskiren. Modificarea concentrațiilor plasmatice ale aliskiren în prezența ketoconazolului sau verapamilului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studii clinice controlate. Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol mărește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. De aceea, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu ketoconazol, verapamil sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi: Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%.

Inhibitori ai polipeptidei anionice organice transportoare (OATP): Studiile preclinice indică faptul că aliskirenul ar putea fi un substrat al polipeptidelor anionice organice transportoare. Prin urmare, există un potențial de interacțiuni între inhibitorii OATP și aliskiren când sunt administrați concomitent (vezi interacțiunea cu suc de grapefruit).

Suc de grapefruit: Consumul de suc de grapefruit împreună cu aliskiren a condus la o reducere a ASC și C_{max} ale aliskirenului. Administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg a condus la o reducere cu 61% a ASC a aliskirenului, iar administrarea concomitentă cu aliskiren 300 mg a condus la o reducere cu 38% a ASC a aliskirenului. Această reducere este probabil cauzată de o inhibare a captării aliskirenului mediată prin polipeptidul transportor al anionului organic de către suc de grapefruit la nivelul tractului gastro-intestinal. Ca urmare, din cauza riscului de eșec terapeutic, suc de grapefruit nu trebuie consumat împreună cu Sprimeo HCT.

Furosemid: Când aliskiren a fost administrat concomitent cu furosemidul, ASC și C_{max} ale furosemidului au scăzut cu 28%, respectiv, 49%. Prin urmare, se recomandă monitorizarea efectelor la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid pentru a evita eventuala utilizare subterapeutică în situațiile clinice de supraîncărcare lichidiană.

Warfarină: Nu au fost evaluate efectele aliskirenului asupra farmacocineticii warfarinei.

Interacțiuni cu alimentele: S-a demonstrat că mesele cu un conținut mare de lipide reduc considerabil absorbția aliskirenului.

Informații suplimentare privind interacțiunile hidroclorotiazidei

În cazul administrării concomitente, următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazide:

Litiu: Clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, prin urmare hidroclorotiazida poate spori riscul de toxicitate a litiului. Administrarea concomitentă de litiu și hidroclorotiazidă nu este recomandată. Dacă această asocieră se dovedește a fi absolut necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei pe durata utilizării concomitente.

Medicamente care pot induce torsada vârfurilor: Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție când este asociată cu medicamente care ar putea induce torsada vârfurilor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.

Medicamente care influențează concentrația plasmatică de sodiu: Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele etc. Este necesară precauție în administrarea pe termen lung al acestor medicamente.

Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalina, adrenalina): Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele vasoconstrictoare, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.

Digoxina și alte glicozide digitale: Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidice pot să apară ca reacții adverse, favorizând declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitale.

Sărurile de calciu și vitamina D: Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, pot accentua creșterea concentrației plasmatice de calciu. Utilizarea concomitentă a diureticelor de tip tiazidic poate conduce la hipercalcemie la pacienții cu predispoziție pentru hipercalcemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.

Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente antidiabetice cu administrare orală): Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4). Metformina trebuie utilizată cu prudență datorită riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.

Blocante beta-adrenergice și diazoxid: Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, pot crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei: Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de sulfpirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Medicamente anticolinergice și alte medicamente care afectează motilitatea gastrică: Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent datorită unei scăderi a motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, cum este cisaprida, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.

Amantadina: Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.

Rășini schimbătoare de ioni: Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta poate conduce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, oscilația dozei de hidroclorotiazidă și a rășinii, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte sau 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.

Medicamente citotoxice: Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, complicațiilor de tipul metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.

Miorelaxante antidepolarizante: Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea miorelaxanțelor antidepolarizante, cum sunt curarizantele.

Alcool etilic, barbiturice sau narcotice: Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au, de asemenea, un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducerea activității sistemului nervos central simpatic sau vasodilatare directă) poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică.

Metildopa: La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost rapoarte cazuri izolate de anemie hemolitică.

Substanțe de contrast iodate: În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la femeile gravide. Aliskiren nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra SRAA au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal în cazul utilizării în timpul celui de-al doilea și celui de-al treilea trimestru de sarcină. Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate afecta perfuzia feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum ar fi icter, tulburări de echilibru electrolitic și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea edemului gestațional, hipertensiunii arteriale gestaționale sau preeclampsiei, din cauza riscului de apariție a hipovolemiei și a hipoperfuziei placentare, fără a avea un efect benefic în cursul bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea hipertensiunii arteriale esențiale la femeile gravide, cu excepția rarelor situații în care nu poate fi utilizat un alt tratament.

Nu s-au realizat studii clinice specifice cu această combinație, prin urmare Sprimeo HCT nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină sau de către femeile care intenționează să rămână gravide și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3). Trebuie să se treacă la un tratament alternativ adecvat înainte de o sarcină planificată. Dacă se detectează sarcina în timpul tratamentului, administrarea Sprimeo HCT trebuie întreruptă cât mai curând posibil.

Alăptarea

Nu se știe dacă aliskiren se excretă în laptele matern la om. Aliskiren a fost secretat în laptele femelelor de șobolan care alăptau.

Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care conduc la o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui.

Utilizarea de Sprimeo HCT în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Sprimeo HCT este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Este puțin probabil ca Sprimeo HCT să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere că în timpul oricărui tratament antihipertensiv, ocazional poate apărea amețeală sau somnolență.

4.8 Reacții adverse

Combinatia de aliskiren/hidroclorotiazidă

Siguranța Sprimeo HCT a fost evaluată în cadrul a 9 studii clinice la care au participat peste 3900 de pacienți, incluzând peste 700 de pacienți tratați pe o perioadă mai mare de 6 luni și 190 de pacienți tratați pe o perioadă mai mare de 1 an. Incidența reacțiilor adverse nu a prezentat nici o asociere cu sexul, vârsta, indicele masei corporale, rasa sau etnia. Tratamentul cu Sprimeo HCT a avut o incidență globală a reacțiilor adverse la doze de până la 300 mg/25 mg similară cu placebo. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și tranzitorii și doar rareori au necesitat întreruperea tratamentului. Cea mai frecventă reacție adversă la medicament observată la administrarea Sprimeo HCT este diareea. Reacțiile adverse la medicament raportate anterior în legătură cu componentele individuale ale Sprimeo HCT (aliskiren și hidroclorotiazidă) și enumerate în alineatele respective cu privire la componentele individuale pot apărea la administrarea Sprimeo HCT.

Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări gastro-intestinale	
-------------------------------------	--

Frecvente:	Diaree
------------	--------

Diareea: Diareea este o reacție adversă la aliskiren dependentă de doză. În cadrul studiilor clinice controlate, incidența diareei la pacienții tratați cu Sprimeo HCT a fost de 1,3% în comparație cu 1,4% pentru pacienții tratați cu aliskiren sau 1,9% pentru pacienții tratați cu hidroclorotiazidă.

Kaliemia: În cadrul unui studiu clinic pe scară largă controlat cu placebo, efectele contrare ale aliskirenului (150 mg sau 300 mg) și hidroclorotiazidei (12,5 mg sau 25 mg) asupra kaliemiei s-au compensat aproape reciproc, la numeroși pacienți. La alți pacienți, un efect sau celălalt poate fi dominant. Determinările periodice ale kaliemiei în vederea detectării unui posibil dezechilibru electrolitic trebuie efectuate la intervale adecvate la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Informații suplimentare privind componentele individuale

Alte reacții adverse raportate anterior în cazul administrării uneia din componentele individuale pot apărea în timpul administrării Sprimeo HCT, chiar dacă nu au fost observate pe durata studiilor clinice.

Aliskiren

Tratamentul cu aliskiren la doze de până la 300 mg a avut ca rezultat o incidență globală a reacțiilor adverse similară cu placebo. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și tranzitorii și doar rareori au necesitat întreruperea tratamentului. Cea mai frecventă reacție adversă la medicament este diareea.

Reacțiile adverse la medicament ale aliskirenului sunt prezentate în tabelul de mai jos utilizându-se aceeași convenție ca cea descrisă mai sus pentru combinația fixă.

Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Amețeli
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Diaree
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Reacții de hipersensibilitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Erupții cutanate tranzitorii, reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv necroliză epidermică toxică (NET) și reacții la nivelul mucoasei bucale
Rare:	Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală acută, insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Edeme periferice
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Hiperkaliemie
Rare:	Concentrație scăzută a hemoglobinei, valoare scăzută a hematocritului
Rare:	Valori crescute ale creatininei sanguine

În timpul tratamentului cu aliskiren au apărut angioedemul și reacții de hipersensibilitate. În studiile clinice controlate, angioedemul și reacții de hipersensibilitate au apărut rar în timpul tratamentului cu aliskiren, în procente comparabile cu tratamentul cu placebo sau comparatori.

Au fost, de asemenea, raportate cazuri de angioedem sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au fost asociate cu utilizarea altor medicamente despre care se cunoaște că pot determina apariția angioedemului, inclusiv blocați SRAA (inhibitori ECA sau BRA).

Reacțiile de hipersensibilitate au fost, de asemenea, raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață.

În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții de hipersensibilitate/angioedem (în special dificultăți ale respirației sau degluțiției, erupție cutanată tranzitorie, mâncărimi, urticarie sau umflarea feței, extremităților, ochilor, buzelor și/sau limbii, ameteți), pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Artralgia a fost raportată în cadrul experienței de după punerea pe piață. În unele cazuri, aceasta a apărut ca parte a unei reacții de hipersensibilitate.

Hemoglobina și hematocritul: S-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv, 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul datorită anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte substanțe care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, cum sunt IECA și BRA.

Kaliemia: Creșterile kaliemiei au fost observate la administrarea de aliskiren, iar acestea pot fi agravate prin utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau AINS. Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv concentrațiile electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4). De asemenea, s-au raportat edeme periferice, creșterea valorilor creatininei serice și reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv necroliză epidermică toxică (NET) și reacții la nivelul mucoasei bucale.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida a fost administrată extensiv timp de mulți ani, deseori în doze mai mari decât cele conținute de Sprimeo HCT. Au fost raportate următoarele reacții adverse la pacienții tratați numai cu tiazide diuretice, inclusiv hidroclorotiazida:

Tulburări hematologice și limfatice

Rare:	Trombocitopenia, uneori cu purpură
Foarte rare:	Agranulocitoză, supresia măduvei osoase, anemie hemolitică, leucopenie
Cu frecvență necunoscută:	Anemie aplastică

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare:	Hipersensibilitate
--------------	--------------------

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente:	Hipercalcemie
Frecvente:	Hiperuricemie, hipomagneziemie, hiponatremie
Rare:	Hipercalcemie, hiperglicemie, agravarea statusului metabolic al diabetului zaharat
Foarte rare:	Alcaloză hipocloremică

Tulburări psihice

Rare:	Depresie, tulburări de somn
-------	-----------------------------

Tulburări ale sistemului nervos

Rare:	Amețeală, cefalee, parestezie
-------	-------------------------------

Tulburări oculare

Rare:	Afectare vizuală
Cu frecvență necunoscută:	Glaucom acut cu unghi îngust

Tulburări cardiace

Rare:	Aritmii cardiace
-------	------------------

Tulburări vasculare

Frecvente:	Hipotensiune arterială ortostatică
------------	------------------------------------

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Cu frecvență necunoscută:	Probleme de respirație (inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
---------------------------	---

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente:	Scăderea apetitului alimentar, grețuri ușoare și vărsături
Rare:	Disconfort abdominal, constipație, diaree
Foarte rare:	Pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Rare:	Colestază intrahepatică, icter
-------	--------------------------------

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente:	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii
Rare:	Reacție de fotosensibilitate
Foarte rare:	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivarea afecțiunii cutanate lupus eritematos, vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică
Cu frecvență necunoscută:	Eritem multiform

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută: Spasme musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută: Disfuncție renală, insuficiență renală acută

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: Impotență

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cu frecvență necunoscută: Astenie, pirexie

Investigații diagnostice

Foarte frecvente: Creșteri ale concentrațiilor de colesterol și trigliceride
Rare: Glicozuria

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații privind tratamentul în cazul supradozajului cu Sprimeo HCT. Cea mai probabilă manifestare a supradozajului ar fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleția electrolitică (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și deshidratarea datorată diurezei excesive. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate cauza spasme musculare și/sau aritmii cardiace accentuate asociate utilizării concomitente de glicozide digitalice sau anumite medicamente antiaritmice. În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică, trebuie inițiat un tratament de susținere.

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul aliskirenului prin dializă a fost scăzut (< 2% din clearance-ul oral). Prin urmare, dializa nu este întotdeauna adecvată pentru a aborda terapeutic supradozajul cu aliskiren.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: combinații de inhibitori ai reninei (aliskiren) cu diuretice (hidroclorotiazidă), codul ATC: C09XA52

Sprimeo HCT asociază doi compuși antihipertensivi pentru a controla tensiunea arterială la pacienți cu hipertensiune arterială esențială: aliskirenul aparține clasei de inhibitori direcți ai reninei, iar hidroclorotiazida clasei de diuretice tiazidice. Asocierea acestor substanțe cu mecanisme de acțiune complementare asigură un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o mai mare măsură decât oricare din componente în monoterapie.

Aliskiren

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în administrare orală.

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRAA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și reducând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte substanțe care inhibă SRAA (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocați ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren reduce ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Reduceri similare s-au constatat când aliskiren a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale efectelor asupra ARP.

La pacienții hipertensivi, administrarea de aliskiren o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat reduceri dependente de doză atât ale tensiunii arteriale sistolice, cât și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de dozare de 24 de ore (menținând beneficiul în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. 85 până la 90% din efectul maxim de reducere a tensiunii arteriale s-a observat după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung (12 luni) și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie.

Sunt disponibile studii privind terapia combinată pentru aliskiren asociat cu diureticul hidroclorotiazidă, cu blocantul canalelor de calciu amlodipină și cu beta-blocantul atenolol. Aceste combinații au fost eficiente și bine tolerate.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu aliskiren au fost comparate cu tratamentul cu ramipril în cadrul unui studiu de non-inferioritate, cu durata de 9 luni, la 901 de pacienți vârstnici (≥ 65 ani) cu hipertensiune arterială sistolică esențială. Aliskiren 150 mg sau 300 mg pe zi sau ramipril 5 mg sau 10 mg pe zi au fost administrate timp de 36 de săptămâni împreună cu terapie suplimentară, opțională, cu hidroclorotiazidă (12,5 mg sau 25 mg) în săptămâna 12 și cu amlodipină (5 mg sau 10 mg) în săptămâna 22. În perioada de 12 săptămâni monoterapia cu aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 14,0/5,1 mmHg în comparație cu 11,6/3,6 mmHg pentru ramipril, conform cu faptul că aliskiren este non-inferior ramipril la dozele alese, iar diferențele dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică au fost statistice semnificative. Tolerabilitatea a fost comparabilă la ambele grupe de tratament, cu toate acestea, tusea a fost mai frecvent raportată la administrarea regimului de tratament cu ramipril decât la administrarea regimului de tratament cu aliskiren (14,2% față de 4,4%), în timp ce diareea a fost mai frecventă la administrarea regimului de tratament cu aliskiren decât la administrarea regimului de tratament cu ramipril (6,6% față de 5,0%).

În cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni la 754 de pacienți hipertensivi vârstnici (≥ 65 ani) și foarte vârstnici (30% ≥ 75 ani), aliskiren administrat în doze de 75 mg, 150 mg și 300 mg a condus la o reducere superioară a tensiunii arteriale, semnificativă din punct de vedere statistic (atât sistolică, cât și diastolică) când este comparat cu placebo. Nu s-a detectat niciun efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale la administrarea de 300 mg aliskiren comparativ cu 150 mg aliskiren. Toate cele trei doze au fost bine tolerate atât la pacienții vârstnici, cât și la pacienții foarte vârstnici.

Nu au existat manifestări de hipotensiune arterială în urma primei doze și niciun efect asupra pulsului, la pacienții tratați în studii clinice controlate. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

În cadrul unui studiu cu durata de 36 de săptămâni, la 820 de pacienți cu disfuncție ischemică ventriculară stângă, nu au fost detectate modificări privind remodelarea ventriculară, evaluată, în principal, după volumul ventricular stâng, la administrarea aliskiren comparativ cu placebo suplimentar tratamentului de fond.

Ratele combinate de deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral și moarte subită resuscitată au fost similare la grupul cărui i s-a administrat aliskiren comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo. Cu toate acestea, la pacienții cărora li s-a administrat aliskiren, a existat o rată semnificativ mai mare de hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo.

Aliskiren a fost evaluat cu privire la beneficiile cardiovasculare și/sau renale în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, randomizat, care a inclus 8606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică (evidențiate prin proteinurie și/sau RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) cu sau fără boală cardiovasculară. La majoritatea pacienților, tensiunea arterială a fost inițial bine controlată. Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus din prezența complicațiilor cardiovasculare și renale.

În cadrul acestui studiu, aliskiren 300 mg a fost comparat cu placebo când a fost adăugat la tratamentul standard care a inclus fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor angiotensinei. Studiul a fost oprit prematur din cauza improbabilității ca pacienții să beneficieze în urma administrării de aliskiren. Rezultatele preliminare ale studiului au indicat un raport de risc pentru criteriul final principal de 1,09 în favoarea placebo (95% interval de încredere: 0,97, 1,22, bilateral p=0,17). În plus, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse grave la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo pentru complicații renale (4,7% comparativ cu 3,3%), hiperkaliemie (36,9% comparativ cu 27,1%), hipotensiune arterială (18,4% comparativ cu 14,6%) și accident cerebral vascular (2,7% comparativ cu 2,0%). Incidența crescută a accidentului vascular cerebral non-letal a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

Hidroclorotiazidă

Locul de acțiune al diureticelor tiazidice este în principal tubul contort distal renal. S-a demonstrat că există un receptor cu mare afinitate în cortexul renal ca situs principal de legare pentru acțiunea diuretică a tiazidei și inhibarea transportului de NaCl în tubul contort distal. Tiazidele acționează prin inhibarea sistemului simport al Na⁺Cl⁻ prin competiție pentru situsul Cl⁻, afectând astfel mecanismele de reabsorbție electrolică: crescând în mod direct excreția de sodiu și clorură în proporții aproximativ egale și, în mod indirect, prin această acțiune diuretică, reducând volumul plasmatic, având drept consecință creșterea activității reninei plasmatice, a secreției de aldosteron și a pierderii de potasiu prin urină și o scădere a kaliemiei.

Aliskiren/hidroclorotiazidă

Peste 3900 de pacienți hipertensivi au fost tratați cu Sprimeo HCT o dată pe zi în cadrul studiilor clinice.

La pacienții hipertensivi, administrarea o dată pe zi de Sprimeo HCT a dus la reduceri dependente de doză atât ale tensiunii arteriale sistolice, cât și a celei diastolice, care au fost menținute pe parcursul întregului interval de dozare de 24 de ore. Efectul antihipertensiv se manifestă cu precădere în decurs de 1 săptămână, iar efectul maxim se observă, în general, în decurs de 4 săptămâni. Efectul de scădere al tensiunii arteriale s-a menținut pe parcursul tratamentului de lungă durată și nu a depins de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Efectul antihipertensiv al unei singure doze din asocieră s-a menținut timp de 24 de ore. După întreruperea tratamentului cu aliskiren (aliskiren cu sau fără tratament adjuvant cu hidroclorotiazidă), revenirea la tensiunea arterială de la momentul inițial a fost treptată (3-4 săptămâni) fără semne ale vreunui efect de rebound.

Primeo HCT a fost cercetat în cadrul unui studiu controlat cu placebo la care au participat 2762 de pacienți hipertensivi cu tensiune arterială diastolică ≥ 95 mmHg și < 110 mmHg (tensiunea arterială medie de la momentul inițial fiind de 153,6/99,2 mmHg). În cadrul acestui studiu, Primeo HCT în doze de la 150 mg/12,5 mg la 300 mg/25 mg a avut ca efect reduceri ale tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) dependente de doză cuprinse între 17,6/11,9 mmHg, respectiv, 21,2/14,3 mmHg, față de 7,5/6,9 mmHg cu placebo. Reducerile mai mari ale tensiunii arteriale în cazul acestor doze ale asocierii au fost, de asemenea, semnificativ mai mari decât în cazul dozelor respective de aliskiren și hidroclorotiazidă în monoterapie. Asocierea de aliskiren și hidroclorotiazidă a neutralizat creșterea reactivă a ARP cauzată de hidroclorotiazidă.

Atunci când a fost administrat la pacienții hipertensivi cu hipertensiune arterială marcată (tensiune arterială sistolică ≥ 160 mmHg și/sau tensiune arterială diastolică ≥ 100 mmHg), Primeo HCT în doze de la 150 mg/12,5 mg la 300 mg/25 mg administrat fără creștere treptată față de monoterapie a demonstrat rate de control a tensiunii arteriale sistolice/diastolice semnificativ mai mari ($< 140/90$ mmHg) față de monoterapiile respective. În rândul acestei populații, Primeo HCT 150 mg/12,5 mg - 300 mg/25 mg a dus la reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice dependente de doză cuprinse între 20,6/12,4 mmHg și 24,8/14,5 mmHg, care au fost semnificativ superioare monoterapiilor respective. Siguranța terapiei asociate a fost similară monoterapiilor respective indiferent de severitatea hipertensiunii arteriale sau de prezența sau absența riscului cardiovascular suplimentar. Hipotensiunea arterială și evenimentele adverse asociate au fost mai puțin frecvente în cazul tratamentului asociat, fără o incidență crescută la pacienții în vârstă.

În cadrul unui studiu la care au participat 880 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu aliskiren 300 mg, asocierea de aliskiren/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg a dus la reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/11,0 mmHg, care au fost semnificativ mai mari față de monoterapia cu aliskiren 300 mg. În cadrul unui studiu la care au participat 722 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu hidroclorotiazidă 25 mg, asocierea de aliskiren/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg a dus la reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 16,78/10,7 mmHg, care au fost semnificativ mai mari față de monoterapia cu hidroclorotiazidă 25 mg.

În cadrul unui alt studiu clinic, eficacitatea și siguranța Primeo HCT au fost, de asemenea, evaluate în rândul a 489 de pacienți hipertensivi obezi care nu au răspuns la tratamentul cu hidroclorotiazidă 25 mg (tensiunea arterială sistolică/diastolică de la momentul inițial fiind 149,4/96,8 mmHg). În rândul acestei populații greu tratabile, Primeo HCT a dus la o reducere a tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) de 15,8/11,9 mmHg în comparație cu 15,4/11,3 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă, 13,6/10,3 mmHg pentru amlodipină/hidroclorotiazidă și 8,6/7,9 mmHg pentru monoterapia cu hidroclorotiazidă, prezentând o siguranță similară cu cea a monoterapiilor cu hidroclorotiazidă.

În cadrul unui studiu la care au participat 183 de pacienți randomizați, cu hipertensiune arterială severă (tensiunea arterială diastolică medie în poziție așezat ≥ 105 și < 120 mmHg), s-a demonstrat că schema de tratament cu aliskiren, cu adăugarea opțională de hidroclorotiazidă 25 mg, este sigură și eficientă în reducerea tensiunii arteriale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Aliskiren

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide reduc $C_{\max}$ cu 85% și ASC cu 70%. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare și eliminare

Timul de înjumătățire plasmatică mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin fecale (recuperarea dozei radioactive orale = 91%). Aproximativ 1,4% din doza orală totală se metabolizează. Enzima responsabilă pentru această metabolizare este CYP3A4. După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Liniaritate

Expunerea la aliskiren a crescut puțin mai mult decât proporțional o dată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinse în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a condus la o creștere de ~2,3 și 2,6 ori a ASC, respectiv a $C_{\max}$. Nu au fost identificate mecanismele responsabile pentru devierea de la proporționalitatea dozei. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la nivelul locului de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Hidroclorotiazidă

Absorbție

Absorbția hidroclorotiazidei, după administrarea unei doze orale, este rapidă ($T_{\max}$ aproximativ 2 h). Creșterea ASC medie este liniară și proporțională cu doza, în intervalul terapeutic.

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele serice (40-70%), în special de albumina serică. Hidroclorotiazida se acumulează, de asemenea, în eritrocite, atingând o concentrație de aproximativ 3 ori mai mare decât cea plasmatică.

Metabolizare și eliminare

Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, nemodificată. Hidroclorotiazida este eliminată din plasma, cu un timp de înjumătățire mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei la modificarea dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină prin urină nemodificată. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

Aliskiren/hidroclorotiazidă

După administrarea orală a comprimatelor de Sprimeo HCT, timpul mediu până la atingerea concentrației plasmatice maxime este de până la 1 oră pentru aliskiren și de 2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Viteza și gradul de absorbție a Sprimeo HCT sunt echivalente cu biodisponibilitatea aliskirenului și hidroclorotiazidei când sunt administrate sub formă de monoterapii individuale. S-a observat un efect similar în cazul administrării împreună cu alimentele pentru Sprimeo HCT ca și pentru administrarea componentelor individuale în monoterapie.

Grupuri speciale de pacienți

S-a demonstrat că Sprimeo HCT este eficient ca tratament antihipertensiv administrat o dată pe zi pacienților adulți, indiferent de sex, vârstă, indicele masei corporale și etnie.

Farmacocinetica aliskirenului nu este afectată semnificativ la pacienții cu boală hepatică ușoară până la moderată. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de Sprimeo HCT la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă tratați cu Sprimeo HCT. Sprimeo HCT este contraindicat în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4). În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu anurie sau insuficiență renală severă ($\text{RFG} < 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$), iar administrarea concomitentă a Sprimeo HCT cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează ședințe de hemodializă. Administrarea unei doze unice orale de 300 mg aliskiren a fost asociată cu modificări minore ale farmacocineticii aliskirenului (modificare a C_{max} de mai puțin de 1,2 ori; creștere a ASC de până la 1,6 ori) comparativ cu subiecții sănătoși. Durata hemodializei nu a modificat semnificativ farmacocinetica aliskirenului la pacienții cu BRST. Prin urmare, dacă administrarea aliskirenului la pacienți cu BRST cărora li se efectuează ședințe de hemodializă este considerată necesară, nu se justifică modificarea dozei. Cu toate acestea, utilizarea aliskirenului nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de Sprimeo HCT la pacienții vârstnici. Date limitate sugerează că *clearance*-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la pacienții hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși.

Nu sunt disponibile date farmacocinetice la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile farmacologice de siguranță cu aliskiren nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției nervos centrale, respiratorii sau cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritație locală sau efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului. Potențialul carcinogen a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu transgenic de 6 luni la șoarece. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecului înregistrate la șobolani la doza de 1500 mg/kg și zi nu au fost statistic semnificative. Aliskirenul s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen, toxicitate embriofetală sau teratogenitate. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și postnatală nu au fost afectate la șobolan.

Evaluările preclinice în sprijinul administrării de hidroclorotiazidă la om au inclus analize de genotoxicitate *in vitro* și studii de carcinogenitate și toxicitate reproductivă la rozătoare. Sunt disponibile date clinice aprofundate pentru hidroclorotiazidă, acestea fiind reflectate la punctele corespunzătoare.

Rezultatele observate în studii de toxicitate cu o durată de 2 și 13 săptămâni au fost în concordanță cu cele observate în prealabil în cazul monoterapiilor cu aliskiren sau hidroclorotiazidă. Nu s-au observat rezultate noi sau neprevăzute cu relevanță pentru utilizarea la om. S-a observat o vacuolizare celulară mărită a zonei glomerulare a glandelor suprarenale în timpul studiului de toxicitate de 13 săptămâni la șobolani. Rezultatul a fost observat la animale tratate cu hidroclorotiazidă, dar nu și la acele animale cărora li s-a administrat aliskiren în monoterapie sau substanță vehicul. Nu au existat dovezi că acest rezultat a fost intensificat în cazul asocierii aliskiren/hidroclorotiazidă, deoarece era vizibil doar cu o severitate minimă la toate animalele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Lactoză monohidrat
Amidon din grâu
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc

Filmul comprimatului:

Talc
Hipromeloză
Macrogol
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PA/Al/PVC – Al:

Ambalaje individuale care conțin 7, 14, 28, 30, 50 sau 56 comprimate.

Ambalaje colective care conțin 90, 98 sau 280 comprimate.

Blistere din PVC/policlorotrifluoroetilenă (PCTFE) – Al:

Ambalaje individuale care conțin 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 sau 98 comprimate.

Ambalaje individuale (blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate) care conțin 56 x 1 comprimate.

Ambalaje colective care conțin 280 comprimate.

Ambalaje colective (blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate) care conțin 98 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/001-020

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

23.06.2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

Excipienți: Fiecare comprimat conține 50 mg lactoză monohidrat și 49 mg amidon din grâu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare galben pal, inscripționat cu „CLE” pe o față cu „NVR” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la persoane adulte.

Sprimeo HCT este indicat în cazul pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu aliskiren sau hidroclorotiazidă.

Sprimeo HCT este indicat ca terapie de substituție în cazul pacienților a căror tensiune arterială este controlată adecvat cu aliskiren și hidroclorotiazidă, administrate concomitent, la același nivel al dozei ca și combinația.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Sprimeo HCT este de un comprimat pe zi. Sprimeo HCT trebuie administrat cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Sucul de grapefruit nu trebuie să fie consumat împreună cu Sprimeo HCT.

Efectul antihipertensiv se manifestă în mod substanțial în decurs de 1 săptămână, iar efectul maxim se observă, în general, în decurs de 4 săptămâni.

Doze în cazul pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu aliskiren sau hidroclorotiazidă

Poate fi recomandată stabilirea treptată a dozelor individuale cu fiecare din cele două componente înainte de trecerea la combinația fixă. Se poate trece direct de la monoterapie la combinația fixă când acest lucru este adecvat din punct de vedere clinic.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg poate fi administrat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu aliskiren 150 mg sau hidroclorotiazidă 25 mg sau cu Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Dacă tensiunea arterială rămâne necontrolată după 2-4 săptămâni de terapie, doza poate fi crescută treptat până la maxim 300 mg/25 mg de Sprimeo HCT zilnic. Dozajul trebuie individualizat și ajustat în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Doze în cazul utilizării ca terapie de substituție

Din considerente practice, pacienții cărora li se administrează aliskiren și hidroclorotiazidă sub formă de comprimate separate pot trece la un comprimat cu o combinație fixă de Sprimeo HCT conținând aceleași doze ale componentelor.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Datorită componentei hidroclorotiazidă, utilizarea de Sprimeo HCT este contraindicată la pacienții cu anurie și la pacienții cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) < 30 ml/min și 1,73 m²). Administrarea concomitentă de Sprimeo HCT cu blocați ai receptorilor angiotensinei II (BRA) sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2). Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pacienți vârstnici (cu vârste peste 65 ani)

Doza inițială recomandată de aliskiren la pacienții vârstnici este de 150 mg. Nu se observă nicio scădere suplimentară, semnificativă din punct de vedere clinic, a tensiunii arteriale în urma măririi dozei la 300 mg la majoritatea pacienților vârstnici.

Pacienți copii și adolescenți

Sprimeo HCT nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți sub 18 ani din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1.) sau la alte substanțe derivate din sulfonamidă.
- Antecedente de angioedem la administrarea de aliskiren.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Anurie.
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min și 1,73 m²).
- Hipokaliemie, hiponatremie, hipercalcemie refractare la tratament și hiperuricemie simptomatică.
- Insuficiență hepatică severă.
- Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină și itraconazol, doi foarte potenți inhibitori ai glicoproteinei P (P-gp) și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (de exemplu chinidină) (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

La subiecții cu predispoziție, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, accident vascular cerebral, hiperkaliemie și modificări ale funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), mai ales când au fost asociate medicamente care influențează acest sistem (vezi pct. 5.1). Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron în urma asocierii de aliskiren cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau a unui blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) este, prin urmare, nerecomandată.

Utilizarea de aliskiren în asociere cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență cardiacă

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă gravă (clasa funcțională III-IV New York Heart Association (NYHA)). Datorită datelor de eficacitate și siguranță clinică limitate, Sprimeo HCT trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Angioedem

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, angioedemul sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) au fost raportate la pacienți tratați cu aliskiren.

Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au urmat utilizării altor medicamente care pot determina apariția angioedemului, incluzând blocanți ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei) (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu antecedente de angioedem pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu aliskiren (vezi pct. 4.3 și 4.8). Ca urmare, aliskiren trebuie prescris cu precauție la pacienți cu antecedente de angioedem, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8), în special la începutul tratamentului.

Dacă apare angioedemul, Sprimeo HCT trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalină. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii pentru pacient.

Pacienți cu depleție sodică și/sau volemică

La pacienții cu depleție de sodiu și/sau cu depleție volemică, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice, poate apărea hipotensiunea arterială simptomatică, după inițierea tratamentului cu Sprimeo HCT. Sprimeo HCT trebuie utilizat numai după corectarea oricărei depleții preexistente de sodiu și/sau volemică.

Dezechilibru electrolitic

Tratamentul cu Sprimeo HCT trebuie început numai după corectarea hipokaliemiei și a oricărei hipomagneziemii coexistente. Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hipokaliemiei sau pot agrava hipokaliemia existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienți cu afecțiuni care implică pierderi accentuate de potasiu, de exemplu nefropatii cu pierdere de săruri și insuficiență prerenală (cardiogenă) a funcției renale. Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, trebuie întreruptă administrarea Sprimeo HCT până la stabilizarea echilibrului kaliemic. Cu toate că în cazul utilizării de diuretice tiazidice poate apărea hipokaliemie, terapia concomitentă cu aliskiren poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Riscul apariției hipokaliemiei este mai mare la pacienți cu ciroză hepatică, pacienți care manifestă diureză accentuată, pacienți cu un aport oral inadecvat de electroliți și pacienți care urmează o terapie concomitentă cu corticosteroizi sau corticotrofină (ACTH) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Dimpotrivă, în cadrul experienței după punerea pe piață s-au observat creșteri ale concentrațiilor serice de potasiu la administrarea aliskiren, acestea putând fi agravate de utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv a concentrațiilor electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Administrarea concomitentă a aliskirenului și IECA sau BRA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3, 4.5 și 4.8).

Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hiponatremiei și alcalozei hipocloremice sau pot agrava hiponatremia preexistentă. A fost observată hiponatremia, însoțită de simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie început numai după corectarea hiponatremiei preexistente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu Sprimeo HCT, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Nu există dovezi că Sprimeo HCT ar reduce sau preveni hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de ion de clor se prezintă, în general, într-o formă ușoară și de obicei nu necesită tratament.

Toți pacienții cărora li s-au administrat diuretice tiazidice trebuie să fie monitorizați periodic pentru a li se depista dezechilibrele electrolitice, mai ales cele privind potasiul, sodiul și magneziul.

Tiazidele reduc excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Sprimeo HCT trebuie întreruptă dacă hipercalcemia apare în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Insuficiență renală și transplant renal

Diureticele tiazidice pot accelera apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează Sprimeo HCT la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electroliților serici, inclusiv kaliemia, creatinemia și concentrația plasmatică a acidului uric. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă sau anurie (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată ($\text{RFG} \geq 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Sprimeo HCT la pacienți cărora li s-a efectuat recent un transplant renal.

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, este necesară prudență la administrarea de aliskiren în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum ar fi hipovolemie (de exemplu datorită pierderii de sânge, diareei severe sau prelungite, vărsăturilor prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică, diabet zaharat sau boală renală. Administrarea concomitentă de aliskiren și IECA sau BRA este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$). În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă, în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

Insuficiență hepatică

Tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienți cu insuficiență hepatică sau boală hepatică progresivă, întrucât modificări minore ale echilibrului lichidian și electrolitic ar putea precipita coma hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date privind utilizarea Sprimeo HCT la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Nu există experiență clinică în ceea ce privește administrarea Sprimeo HCT la pacienți cu insuficiență hepatică.

Inhibitori moderați ai P-gp

Administrarea concomitentă de aliskiren 300 mg cu ketoconazol 200 mg sau verapamil 240 mg a condus la o creștere cu 76% sau 97% respectiv a ASC a aliskiren. De aceea, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu inhibitori moderați ai glicoproteinei P, cum este ketoconazolul sau verapamilul (vezi pct. 4.5).

Stenoza valvei aortice și valvei mitrale, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă prudență deosebită în cazul pacienților care suferă de stenoză aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Stenoza arterei renale și hipertensiune renovasculară

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea Sprimeo HCT la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic. Cu toate acestea, similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, există un risc crescut de afecțiuni renale, inclusiv insuficiență renală acută, când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu aliskiren. Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau agravând lupusul eritematos sistemic.

Efecte metabolice și endocrine

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză și pot crește concentrațiile plasmatice ale colesterolului, trigliceridelor și ale acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale. Administrarea concomitentă de Sprimeo HCT cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat (vezi pct. 4.3).

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Sprimeo HCT este contraindicat în hiperuricemia simptomatică (vezi pct. 4.3). Hidroclorotiazida poate crește concentrațiile plasmatice de acid uric din cauza clearance-ului scăzut al acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia și, de asemenea, poate accelera evoluția gutei la pacienții susceptibili.

Tiazidele scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Sprimeo HCT trebuie întreruptă dacă hipercalcemia apare în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Sprimeo HCT, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale de UVA.

Glaucom acut cu unghi îngust

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, a fost asociată cu o reacție idiosincronică care a condus la miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi îngust. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate conduce la cecitate. Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergie la sulfonamidă sau penicilină.

Aspecte generale

În cazul apariției diareei severe și persistente, tratamentul cu Sprimeo HCT trebuie oprit.

Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică ar putea conduce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Pot apărea reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar apariția acestora este mai probabilă la pacienții cu alergii sau astm bronșic.

Excipienți

Sprimeo HCT conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sprimeo HCT conține amidon din grâu. Acesta este adecvat pentru pacienții cu celiachie. Pacienții cu alergie la grâu (diferită de boala celiacă) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații privind interacțiunile altor medicamente cu Sprimeo HCT

Medicamente care influențează concentrațiile serice ale potasiului: Efectul de depleție potasică al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de favorizare a retenției de potasiu al aliskirenului. Totuși, se preconizează că acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului seric poate fi potențat de alte medicamente asociate cu pierderea de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotropic (ACTH), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G, derivați ai acidului salicilic). Dimpotrivă, administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile serice de potasiu (de exemplu diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate conduce la creșterea concentrațiilor serice ale potasiului. Dacă se consideră necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația serică de potasiu, se recomandă prudență. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente influențate de tulburări de kaliemie: Se recomandă monitorizarea periodică a kaliemiei în cazul administrării Sprimeo HCT cu medicamente influențate de tulburări de kaliemie (de exemplu glicozide digitale, antiaritmice).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic, și AINS neselective: Similari altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. AINS pot de asemenea reduce efectul antihipertensiv al hidroclorotiazidei.

La unii pacienți cu alterarea funcției renale (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskiren și hidroclorotiazida administrate concomitent cu AINS poate conduce la o deteriorare în și mai mare măsură a funcției renale, inclusiv la o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, la utilizarea Sprimeo HCT cu un AINS este necesară prudență, în special la pacienți vârstnici.

Alte antihipertensive: Efectul antihipertensiv al Sprimeo HCT poate fi intensificat prin utilizarea concomitentă de alte antihipertensive.

Informații suplimentare privind interacțiunile aliskirenului

Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Compuși care au fost investigați în studiile clinice farmacocinetice cu aliskiren includ acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazonă, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat, digoxină, metformină, amlodipină, atorvastatină, cimetidină și hidroclorotiazidă. Nu au fost identificate interacțiuni relevante clinic. Drept urmare, nu este necesară ajustarea dozei pentru aliskiren sau aceste medicamente administrate concomitent.

Interacțiuni cu glicoproteina P: În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskirenului. În cadrul unui studiu clinic, rifampicina, care este un inductor al P-gp, a redus biodisponibilitatea aliskirenului cu aproximativ 50%. Alți inductori de P-gp (sunătoare) ar putea să scadă biodisponibilitatea aliskirenului. Deși acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatică. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

Inhibitori potenți ai P-gp: Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește C_{max} a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. La subiecții sănătoși, itraconazol (100 mg) crește ASC și C_{max} ale aliskirenului (150 mg) de 6,5, respectiv 5,8 ori. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă a aliskiren și a inhibitorilor potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Inhibitori moderați ai P-gp: Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) sau verapamil (240 mg) cu aliskiren (300 mg) a condus la o creștere cu 76%, respectiv 97% a ASC a aliskiren. Modificarea concentrațiilor plasmatice ale aliskiren în prezența ketoconazolului sau verapamilului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studii clinice controlate. Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol mărește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. De aceea, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asocieri cu ketoconazol, verapamil sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi: Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%.

Inhibitori ai polipeptidei anionice organice transportoare (OATP): Studiile preclinice indică faptul că aliskirenul ar putea fi un substrat al polipeptidelor anionice organice transportoare. Prin urmare, există un potențial de interacțiuni între inhibitorii OATP și aliskiren când sunt administrați concomitent (vezi interacțiunea cu suc de grapefruit).

Suc de grapefruit: Consumul de suc de grapefruit împreună cu aliskiren a condus la o reducere a ASC și C_{max} ale aliskirenului. Administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg a condus la o reducere cu 61% a ASC a aliskirenului, iar administrarea concomitentă cu aliskiren 300 mg a condus la o reducere cu 38% a ASC a aliskirenului. Această reducere este probabil cauzată de o inhibare a captării aliskirenului mediată prin polipeptidul transportor al anionului organic de către suc de grapefruit la nivelul tractului gastro-intestinal. Ca urmare, din cauza riscului de eșec terapeutic, suc de grapefruit nu trebuie consumat împreună cu Sprimeo HCT.

Furosemid: Când aliskiren a fost administrat concomitent cu furosemidul, ASC și C_{max} ale furosemidului au scăzut cu 28%, respectiv, 49%. Prin urmare, se recomandă monitorizarea efectelor la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid pentru a evita eventuala utilizare subterapeutică în situațiile clinice de supraîncărcare lichidiană.

Warfarină: Nu au fost evaluate efectele aliskirenului asupra farmacocineticii warfarinei.

Interacțiuni cu alimentele: S-a demonstrat că mesele cu un conținut mare de lipide reduc considerabil absorbția aliskirenului.

Informații suplimentare privind interacțiunile hidroclorotiazidei

În cazul administrării concomitente, următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazide:

Litiu: Clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, prin urmare hidroclorotiazida poate spori riscul de toxicitate a litiului. Administrarea concomitentă de litiu și hidroclorotiazidă nu este recomandată. Dacă această asociere se dovedește a fi absolut necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei pe durata utilizării concomitente.

Medicamente care pot induce torsada vârfurilor: Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție când este asociată cu medicamente care ar putea induce torsada vârfurilor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.

Medicamente care influențează concentrația plasmatică de sodiu: Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, cum sunt antidepressivile, antipsihoticele, antiepilepticele etc. Este necesară precauție în administrarea pe termen lung al acestor medicamente.

Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalina, adrenalina): Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele vasoconstrictoare, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.

Digoxina și alte glicozide digitale: Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidice pot să apară ca reacții adverse, favorizând declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitale.

Sărurile de calciu și vitamina D: Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, pot accentua creșterea concentrației plasmatice de calciu. Utilizarea concomitentă a diureticelor de tip tiazidic poate conduce la hipercalemie la pacienții cu predispoziție pentru hipercalemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.

Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente antidiabetice cu administrare orală): Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4). Metformina trebuie utilizată cu prudență datorită riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.

Blocante beta-adrenergice și diazoxid: Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, pot crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei: Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de sulfpirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Medicamente anticolinergice și alte medicamente care afectează motilitatea gastrică: Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent datorită unei scăderi a motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, cum este cisaprida, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.

Amantadina: Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.

Rășini schimbătoare de ioni: Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta poate conduce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, oscilația dozei de hidroclorotiazidă și a rășinii, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte sau 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.

Medicamente citotoxice: Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, complicațiilor de tipul metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.

Miorelaxante antidepolarizante: Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea miorelaxantelor antidepolarizante, cum sunt curarizantele.

Alcool etilic, barbiturice sau narcotice: Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au, de asemenea, un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducerea activității sistemului nervos central simpatic sau vasodilatare directă) poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică.

Metildopa: La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost rapoarte cazuri izolate de anemie hemolitică.

Substanțe de contrast iodate: În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la femeile gravide. Aliskiren nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra SRAA au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal în cazul utilizării în timpul celui de-al doilea și celui de-al treilea trimestru de sarcină. Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate afecta perfuzia feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum ar fi icter, tulburări de echilibru electrolitic și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea edemului gestațional, hipertensiunii arteriale gestaționale sau preeclampsiei, din cauza riscului de apariție a hipovolemiei și a hipoperfuziei placentare, fără a avea un efect benefic în cursul bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea hiperensiunii arteriale esențiale la femeile gravide, cu excepția rarelor situații în care nu poate fi utilizat un alt tratament.

Nu s-au realizat studii clinice specifice cu această combinație, prin urmare Sprimeo HCT nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină sau de către femeile care intenționează să rămână gravide și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3). Trebuie să se treacă la un tratament alternativ adecvat înainte de o sarcină planificată. Dacă se detectează sarcina în timpul tratamentului, administrarea Sprimeo HCT trebuie întreruptă cât mai curând posibil.

Alăptarea

Nu se știe dacă aliskiren se excretă în laptele matern la om. Aliskiren a fost secretat în laptele femelelor de șobolan care alăptau.

Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care conduc la o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui.

Utilizarea de Sprimeo HCT în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Sprimeo HCT este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Este puțin probabil ca Sprimeo HCT să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere că în timpul oricărui tratament antihipertensiv, ocazional poate apărea amețeală sau somnolență.

4.8 Reacții adverse

Combinația de aliskiren/hidroclorotiazidă

Siguranța Sprimeo HCT a fost evaluată în cadrul a 9 studii clinice la care au participat peste 3900 de pacienți, incluzând peste 700 de pacienți tratați pe o perioadă mai mare de 6 luni și 190 de pacienți tratați pe o perioadă mai mare de 1 an. Incidența reacțiilor adverse nu a prezentat nici o asociere cu sexul, vârsta, indicele masei corporale, rasa sau etnia. Tratamentul cu Sprimeo HCT a avut o incidență globală a reacțiilor adverse la doze de până la 300 mg/25 mg similară cu placebo. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și tranzitorii și doar rareori au necesitat întreruperea tratamentului. Cea mai frecventă reacție adversă la medicament observată la administrarea Sprimeo HCT este diareea. Reacțiile adverse la medicament raportate anterior în legătură cu componentele individuale ale Sprimeo HCT (aliskiren și hidroclorotiazidă) și enumerate în alineatele respective cu privire la componentele individuale pot apărea la administrarea Sprimeo HCT.

Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Diaree

Diareea: Diareea este o reacție adversă la aliskiren dependentă de doză. În cadrul studiilor clinice controlate, incidența diareei la pacienții tratați cu Sprimeo HCT a fost de 1,3% în comparație cu 1,4% pentru pacienții tratați cu aliskiren sau 1,9% pentru pacienții tratați cu hidroclorotiazidă.

Kaliemia: În cadrul unui studiu clinic pe scară largă controlat cu placebo, efectele contrare ale aliskirenului (150 mg sau 300 mg) și hidroclorotiazidei (12,5 mg sau 25 mg) asupra kaliemiei s-au compensat aproape reciproc, la numeroși pacienți. La alți pacienți, un efect sau celălalt poate fi dominant. Determinările periodice ale kaliemiei în vederea detectării unui posibil dezechilibru electrolitic trebuie efectuate la intervale adecvate la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Informații suplimentare privind componentele individuale

Alte reacții adverse raportate anterior în cazul administrării uneia din componentele individuale pot apărea în timpul administrării Sprimeo HCT, chiar dacă nu au fost observate pe durata studiilor clinice.

Aliskiren

Tratamentul cu aliskiren la doze de până la 300 mg a avut ca rezultat o incidență globală a reacțiilor adverse similară cu placebo. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și tranzitorii și doar rareori au necesitat întreruperea tratamentului. Cea mai frecventă reacție adversă la medicament este diareea.

Reacțiile adverse la medicament ale aliskirenului sunt prezentate în tabelul de mai jos utilizându-se aceeași convenție ca cea descrisă mai sus pentru combinația fixă.

Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Amețeli
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Diaree
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Reacții de hipersensibilitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Erupții cutanate tranzitorii, reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv necroliză epidermică toxică (NET) și reacții la nivelul mucoasei bucale
Rare:	Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală acută, insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Edeme periferice
Investigații diagnostice	
Frecvente	Hiperkaliemie
Rare:	Concentrație scăzută a hemoglobinei, valoare scăzută a hematocritului
Rare:	Valori crescute ale creatininei sanguine

În timpul tratamentului cu aliskiren au apărut angioedemul și reacții de hipersensibilitate. În studiile clinice controlate, angioedemul și reacții de hipersensibilitate au apărut rar în timpul tratamentului cu aliskiren, în procente comparabile cu tratamentul cu placebo sau comparatori.

Au fost, de asemenea, raportate cazuri de angioedem sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au fost asociate cu utilizarea altor medicamente despre care se cunoaște că pot determina apariția angioedemului, inclusiv blocați SRAA (inhibitori ECA sau BRA).

Reacțiile de hipersensibilitate au fost, de asemenea, raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață.

În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții de hipersensibilitate/angioedem (în special dificultăți ale respirației sau deglutiției, erupție cutanată tranzitorie, mâncărimi, urticarie sau umflarea feței, extremităților, ochilor, buzelor și/sau limbii, amețeli), pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Artralgia a fost raportată în cadrul experienței de după punerea pe piață. În unele cazuri, aceasta a apărut ca parte a unei reacții de hipersensibilitate.

Hemoglobina și hematocritul: S-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv, 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul datorită anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte substanțe care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, cum sunt IECA și BRA.

Kaliemia: Creșterile kaliemiei au fost observate la administrarea de aliskiren, iar acestea pot fi agravate prin utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau AINS. Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv concentrațiile electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4). De asemenea, s-au raportat edeme periferice, creșterea valorilor creatininei serice și reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv necroliză epidermică toxică (NET) și reacții la nivelul mucoasei bucale.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida a fost administrată extensiv timp de mulți ani, deseori în doze mai mari decât cele conținute de Sprimeo HCT. Au fost raportate următoarele reacții adverse la pacienții tratați numai cu tiazide diuretice, inclusiv hidroclorotiazida:

Tulburări hematologice și limfatice

Rare:	Trombocitopenia, uneori cu purpură
Foarte rare:	Agranulocitoză, supresia măduvei osoase, anemie hemolitică, leucopenie
Cu frecvență necunoscută:	Anemie aplastică

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare:	Hipersensibilitate
--------------	--------------------

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente:	Hipercalcemie
Frecvente:	Hiperuricemie, hipomagneziemie, hiponatremie
Rare:	Hipercalcemie, hiperglicemie, agravarea statusului metabolic al diabetului zaharat
Foarte rare:	Alcaloză hipocloremică

Tulburări psihice

Rare:	Depresie, tulburări de somn
-------	-----------------------------

Tulburări ale sistemului nervos

Rare:	Amețeală, cefalee, parestezie
-------	-------------------------------

Tulburări oculare

Rare:	Afectare vizuală
Cu frecvență necunoscută:	Glaucom acut cu unghi îngust

Tulburări cardiace

Rare:	Aritmii cardiace
-------	------------------

Tulburări vasculare

Frecvente:	Hipotensiune arterială ortostatică
------------	------------------------------------

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Cu frecvență necunoscută:	Probleme de respirație (inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
---------------------------	---

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente:	Scăderea apetitului alimentar, grețuri ușoare și vărsături
Rare:	Disconfort abdominal, constipație, diaree
Foarte rare:	Pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Rare:	Colestază intrahepatică, icter
-------	--------------------------------

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente:	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii
Rare:	Reacție de fotosensibilitate
Foarte rare:	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivarea afecțiunii cutanate lupus eritematos, vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică
Cu frecvență necunoscută:	Eritem multiform

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută: Spasme musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută: Disfuncție renală, insuficiență renală acută

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: Impotență

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cu frecvență necunoscută: Astenie, pirexie

Investigații diagnostice

Foarte frecvente: Creșteri ale concentrațiilor de colesterol și trigliceride
Rare: Glicozuria

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații privind tratamentul în cazul supradozajului cu Sprimeo HCT. Cea mai probabilă manifestare a supradozajului ar fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleția electrolitică (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și deshidratarea datorată diurezei excesive. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate cauza spasme musculare și/sau aritmii cardiace accentuate asociate utilizării concomitente de glicozide digitalice sau anumite medicamente antiaritmice. În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică, trebuie inițiat un tratament de susținere.

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul aliskirenului prin dializă a fost scăzut (< 2% din clearance-ul oral). Prin urmare, dializa nu este întotdeauna adecvată pentru a aborda terapeutic supradozajul cu aliskiren.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: combinații de inhibitori ai reninei (aliskiren) cu diuretice (hidroclorotiazidă), codul ATC: C09XA52

Sprimeo HCT asociază doi compuși antihipertensivi pentru a controla tensiunea arterială la pacienți cu hipertensiune arterială esențială: aliskirenul aparține clasei de inhibitori direcți ai reninei, iar hidroclorotiazida clasei de diuretice tiazidice. Asocierea acestor substanțe cu mecanisme de acțiune complementare asigură un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o mai mare măsură decât oricare din componente în monoterapie.

Aliskiren

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în administrare orală.

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRAA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și reducând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte substanțe care inhibă SRAA (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocați ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren reduce ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Reduceri similare s-au constatat când aliskiren a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale efectelor asupra ARP.

La pacienții hipertensivi, administrarea de aliskiren o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat reduceri dependente de doză atât ale tensiunii arteriale sistolice, cât și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de dozare de 24 de ore (menținând beneficiul în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. 85 până la 90% din efectul maxim de reducere a tensiunii arteriale s-a observat după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung (12 luni) și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie.

Sunt disponibile studii privind terapia combinată pentru aliskiren asociat cu diureticul hidroclorotiazidă, cu blocantul canalelor de calciu amlodipină și cu beta-blocantul atenolol. Aceste combinații au fost eficiente și bine tolerate.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu aliskiren au fost comparate cu tratamentul cu ramipril în cadrul unui studiu de non-inferioritate, cu durata de 9 luni, la 901 de pacienți vârstnici (≥ 65 ani) cu hipertensiune arterială sistolică esențială. Aliskiren 150 mg sau 300 mg pe zi sau ramipril 5 mg sau 10 mg pe zi au fost administrate timp de 36 de săptămâni împreună cu terapie suplimentară, opțională, cu hidroclorotiazidă (12,5 mg sau 25 mg) în săptămâna 12 și cu amlodipină (5 mg sau 10 mg) în săptămâna 22. În perioada de 12 săptămâni monoterapia cu aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 14,0/5,1 mmHg în comparație cu 11,6/3,6 mmHg pentru ramipril, conform cu faptul că aliskiren este non-inferior ramipril la dozele alese, iar diferențele dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică au fost statistice semnificative. Tolerabilitatea a fost comparabilă la ambele grupe de tratament, cu toate acestea, tusea a fost mai frecvent raportată la administrarea regimului de tratament cu ramipril decât la administrarea regimului de tratament cu aliskiren (14,2% față de 4,4%), în timp ce diareea a fost mai frecventă la administrarea regimului de tratament cu aliskiren decât la administrarea regimului de tratament cu ramipril (6,6% față de 5,0%).

În cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni la 754 de pacienți hipertensivi vârstnici (≥ 65 ani) și foarte vârstnici (30% ≥ 75 ani), aliskiren administrat în doze de 75 mg, 150 mg și 300 mg a condus la o reducere superioară a tensiunii arteriale, semnificativă din punct de vedere statistic (atât sistolică, cât și diastolică) când este comparat cu placebo. Nu s-a detectat niciun efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale la administrarea de 300 mg aliskiren comparativ cu 150 mg aliskiren. Toate cele trei doze au fost bine tolerate atât la pacienții vârstnici, cât și la pacienții foarte vârstnici.

Nu au existat manifestări de hipotensiune arterială în urma primei doze și niciun efect asupra pulsului, la pacienții tratați în studii clinice controlate. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

În cadrul unui studiu cu durată de 36 de săptămâni, la 820 de pacienți cu disfuncție ischemică ventriculară stângă, nu au fost detectate modificări privind remodelarea ventriculară, evaluată, în principal, după volumul ventricular stâng, la administrarea aliskiren comparativ cu placebo suplimentar tratamentului de fond.

Ratele combinate de deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral și moarte subită resuscitată au fost similare la grupul cărui i s-a administrat aliskiren comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo. Cu toate acestea, la pacienții cărora li s-a administrat aliskiren, a existat o rată semnificativ mai mare de hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo.

Aliskiren a fost evaluat cu privire la beneficiile cardiovasculare și/sau renale în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, randomizat, care a inclus 8606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică (evidențiate prin proteinurie și/sau RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) cu sau fără boală cardiovasculară. La majoritatea pacienților, tensiunea arterială a fost inițial bine controlată. Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus din prezența complicațiilor cardiovasculare și renale.

În cadrul acestui studiu, aliskiren 300 mg a fost comparat cu placebo când a fost adăugat la tratamentul standard care a inclus fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor angiotensinei. Studiul a fost oprit prematur din cauza improbabilității ca pacienții să beneficieze în urma administrării de aliskiren. Rezultatele preliminare ale studiului au indicat un raport de risc pentru criteriul final principal de 1,09 în favoarea placebo (95% interval de încredere: 0,97, 1,22, bilateral p=0,17). În plus, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse grave la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo pentru complicații renale (4,7% comparativ cu 3,3%), hiperkaliemie (36,9% comparativ cu 27,1%), hipotensiune arterială (18,4% comparativ cu 14,6%) și accident cerebral vascular (2,7% comparativ cu 2,0%). Incidența crescută a accidentului vascular cerebral non-letal a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

Hidroclorotiazidă

Locul de acțiune al diureticelor tiazidice este în principal tubul contort distal renal. S-a demonstrat că există un receptor cu mare afinitate în cortexul renal ca situs principal de legare pentru acțiunea diuretică a tiazidei și inhibarea transportului de NaCl în tubul contort distal. Tiazidele acționează prin inhibarea sistemului simport al Na⁺Cl⁻ prin competiție pentru situsul Cl⁻, afectând astfel mecanismele de reabsorbție electrolică: crescând în mod direct excreția de sodiu și clorură în proporții aproximativ egale și, în mod indirect, prin această acțiune diuretică, reducând volumul plasmatic, având drept consecință creșterea activității reninei plasmatice, a secreției de aldosteron și a pierderii de potasiu prin urină și o scădere a kaliemiei.

Aliskiren/hidroclorotiazidă

Peste 3900 de pacienți hipertensivi au fost tratați cu Sprimeo HCT o dată pe zi în cadrul studiilor clinice.

La pacienții hipertensivi, administrarea o dată pe zi de Sprimeo HCT a dus la reduceri dependente de doză atât ale tensiunii arteriale sistolice, cât și a celei diastolice, care au fost menținute pe parcursul întregului interval de dozare de 24 de ore. Efectul antihipertensiv se manifestă cu precădere în decurs de 1 săptămână, iar efectul maxim se observă, în general, în decurs de 4 săptămâni. Efectul de scădere al tensiunii arteriale s-a menținut pe parcursul tratamentului de lungă durată și nu a depins de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Efectul antihipertensiv al unei singure doze din asocieră s-a menținut timp de 24 de ore. După întreruperea tratamentului cu aliskiren (aliskiren cu sau fără tratament adjuvant cu hidroclorotiazidă), revenirea la tensiunea arterială de la momentul inițial a fost treptată (3-4 săptămâni) fără semne ale vreunui efect de rebound.

Spriemo HCT a fost cercetat în cadrul unui studiu controlat cu placebo la care au participat 2762 de pacienți hipertensivi cu tensiune arterială diastolică ≥ 95 mmHg și < 110 mmHg (tensiunea arterială medie de la momentul inițial fiind de 153,6/99,2 mmHg). În cadrul acestui studiu, Spriemo HCT în doze de la 150 mg/12,5 mg la 300 mg/25 mg a avut ca efect reduceri ale tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) dependente de doză cuprinse între 17,6/11,9 mmHg, respectiv, 21,2/14,3 mmHg, față de 7,5/6,9 mmHg cu placebo. Reducerile mai mari ale tensiunii arteriale în cazul acestor doze ale asocierii au fost, de asemenea, semnificativ mai mari decât în cazul dozelor respective de aliskiren și hidroclorotiazidă în monoterapie. Asocierea de aliskiren și hidroclorotiazidă a neutralizat creșterea reactivă a ARP cauzată de hidroclorotiazidă.

Atunci când a fost administrat la pacienții hipertensivi cu hipertensiune arterială marcată (tensiune arterială sistolică ≥ 160 mmHg și/sau tensiune arterială diastolică ≥ 100 mmHg), Spriemo HCT în doze de la 150 mg/12,5 mg la 300 mg/25 mg administrat fără creștere treptată față de monoterapie a demonstrat rate de control a tensiunii arteriale sistolice/diastolice semnificativ mai mari ($< 140/90$ mmHg) față de monoterapiile respective. În rândul acestei populații, Spriemo HCT 150 mg/12,5 mg - 300 mg/25 mg a dus la reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice dependente de doză cuprinse între 20,6/12,4 mmHg și 24,8/14,5 mmHg, care au fost semnificativ superioare monoterapiilor respective. Siguranța terapiei asociate a fost similară monoterapiilor respective indiferent de severitatea hipertensiunii arteriale sau de prezența sau absența riscului cardiovascular suplimentar. Hipotensiunea arterială și evenimentele adverse asociate au fost mai puțin frecvente în cazul tratamentului asociat, fără o incidență crescută la pacienții în vârstă.

În cadrul unui studiu la care au participat 880 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu aliskiren 300 mg, asocierea de aliskiren/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg a dus la reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/11,0 mmHg, care au fost semnificativ mai mari față de monoterapia cu aliskiren 300 mg. În cadrul unui studiu la care au participat 722 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu hidroclorotiazidă 25 mg, asocierea de aliskiren/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg a dus la reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 16,78/10,7 mmHg, care au fost semnificativ mai mari față de monoterapia cu hidroclorotiazidă 25 mg.

În cadrul unui alt studiu clinic, eficacitatea și siguranța Spriemo HCT au fost, de asemenea, evaluate în rândul a 489 de pacienți hipertensivi obezi care nu au răspuns la tratamentul cu hidroclorotiazidă 25 mg (tensiunea arterială sistolică/diastolică de la momentul inițial fiind 149,4/96,8 mmHg). În rândul acestei populații greu tratabile, Spriemo HCT a dus la o reducere a tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) de 15,8/11,9 mmHg în comparație cu 15,4/11,3 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă, 13,6/10,3 mmHg pentru amlodipină/hidroclorotiazidă și 8,6/7,9 mmHg pentru monoterapia cu hidroclorotiazidă, prezentând o siguranță similară cu cea a monoterapiilor cu hidroclorotiazidă.

În cadrul unui studiu la care au participat 183 de pacienți randomizați, cu hipertensiune arterială severă (tensiunea arterială diastolică medie în poziție așezat ≥ 105 și < 120 mmHg), s-a demonstrat că schema de tratament cu aliskiren, cu adăugarea opțională de hidroclorotiazidă 25 mg, este sigură și eficientă în reducerea tensiunii arteriale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Aliskiren

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide reduc $C_{\max}$ cu 85% și ASC cu 70%. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare și eliminare

Timul de înjumătățire plasmatică mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin fecale (recuperarea dozei radioactive orale = 91%). Aproximativ 1,4% din doza orală totală se metabolizează. Enzima responsabilă pentru această metabolizare este CYP3A4. După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Liniaritate

Expunerea la aliskiren a crescut puțin mai mult decât proporțional o dată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinse în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a condus la o creștere de ~2,3 și 2,6 ori a ASC, respectiv a $C_{\max}$. Nu au fost identificate mecanismele responsabile pentru devierea de la proporționalitatea dozei. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la nivelul locului de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Hidroclorotiazidă

Absorbție

Absorbția hidroclorotiazidei, după administrarea unei doze orale, este rapidă ($T_{\max}$ aproximativ 2 h). Creșterea ASC medie este liniară și proporțională cu doza, în intervalul terapeutic.

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele serice (40-70%), în special de albumina serică. Hidroclorotiazida se acumulează, de asemenea, în eritrocite, atingând o concentrație de aproximativ 3 ori mai mare decât cea plasmatică.

Metabolizare și eliminare

Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, nemodificată. Hidroclorotiazida este eliminată din plasma, cu un timp de înjumătățire mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei la modificarea dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină prin urină nemodificată. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

Aliskiren/hidroclorotiazidă

După administrarea orală a comprimatelor de Sprimeo HCT, timpul mediu până la atingerea concentrației plasmatice maxime este de până la 1 oră pentru aliskiren și de 2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Viteza și gradul de absorbție a Sprimeo HCT sunt echivalente cu biodisponibilitatea aliskirenului și hidroclorotiazidei când sunt administrate sub formă de monoterapii individuale. S-a observat un efect similar în cazul administrării împreună cu alimentele pentru Sprimeo HCT ca și pentru administrarea componentelor individuale în monoterapie.

Grupuri speciale de pacienți

S-a demonstrat că Sprimeo HCT este eficient ca tratament antihipertensiv administrat o dată pe zi pacienților adulți, indiferent de sex, vârstă, indicele masei corporale și etnie.

Farmacocinetica aliskirenului nu este afectată semnificativ la pacienții cu boală hepatică ușoară până la moderată. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de Sprimeo HCT la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă tratați cu Sprimeo HCT. Sprimeo HCT este contraindicat în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4). În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu anurie sau insuficiență renală severă ($\text{RFG} < 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$), iar administrarea concomitentă a Sprimeo HCT cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează ședințe de hemodializă. Administrarea unei doze unice orale de 300 mg aliskiren a fost asociată cu modificări minore ale farmacocineticii aliskirenului (modificare a C_{max} de mai puțin de 1,2 ori; creștere a ASC de până la 1,6 ori) comparativ cu subiecții sănătoși. Durata hemodializei nu a modificat semnificativ farmacocinetica aliskirenului la pacienții cu BRST. Prin urmare, dacă administrarea aliskirenului la pacienți cu BRST cărora li se efectuează ședințe de hemodializă este considerată necesară, nu se justifică modificarea dozei. Cu toate acestea, utilizarea aliskirenului nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de Sprimeo HCT la pacienții vârstnici. Date limitate sugerează că *clearance*-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la pacienții hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși.

Nu sunt disponibile date farmacocinetice la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile farmacologice de siguranță cu aliskiren nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției nervos centrale, respiratorii sau cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritație locală sau efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului. Potențialul carcinogen a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu transgenic de 6 luni la șoarece. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecului înregistrate la șobolani la doza de 1500 mg/kg și zi nu au fost statistic semnificative. Aliskirenul s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen, toxicitate embriofetală sau teratogenitate. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și postnatală nu au fost afectate la șobolan.

Evaluările preclinice în sprijinul administrării de hidroclorotiazidă la om au inclus analize de genotoxicitate *in vitro* și studii de carcinogenitate și toxicitate reproductivă la rozătoare. Sunt disponibile date clinice aprofundate pentru hidroclorotiazidă, acestea fiind reflectate la punctele corespunzătoare.

Rezultatele observate în studii de toxicitate cu o durată de 2 și 13 săptămâni au fost în concordanță cu cele observate în prealabil în cazul monoterapiilor cu aliskiren sau hidroclorotiazidă. Nu s-au observat rezultate noi sau neprevăzute cu relevanță pentru utilizarea la om. S-a observat o vacuolizare celulară mărită a zonei glomerulare a glandelor suprarenale în timpul studiului de toxicitate de 13 săptămâni la șobolani. Rezultatul a fost observat la animale tratate cu hidroclorotiazidă, dar nu și la acele animale cărora li s-a administrat aliskiren în monoterapie sau substanță vehicul. Nu au existat dovezi că acest rezultat a fost intensificat în cazul asocierii aliskiren/hidroclorotiazidă, deoarece era vizibil doar cu o severitate minimă la toate animalele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Lactoză monohidrat
Amidon din grâu
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc

Filmul comprimatului:

Talc
Hipromeloză
Macrogol
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PA/Al/PVC – Al:

Ambalaje individuale care conțin 7, 14, 28, 30, 50 sau 56 comprimate.

Ambalaje colective care conțin 90, 98 sau 280 comprimate.

Blistere din PVC/policlorotrifluoroetilenă (PCTFE) – Al:

Ambalaje individuale care conțin 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 sau 98 comprimate.

Ambalaje individuale (blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate) care conțin 56 x 1 comprimate.

Ambalaje colective care conțin 280 comprimate.

Ambalaje colective (blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate) care conțin 98 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/021-040

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

23.06.2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

Excipienți: Fiecare comprimat conține 25 mg lactoză monohidrat și 24,5 mg amidon din grâu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare alb violet, inscripționat cu „CVT” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la persoane adulte.

Sprimeo HCT este indicat în cazul pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu aliskiren sau hidroclorotiazidă.

Sprimeo HCT este indicat ca terapie de substituție în cazul pacienților a căror tensiune arterială este controlată adecvat cu aliskiren și hidroclorotiazidă, administrate concomitent, la același nivel al dozei ca și combinația.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Sprimeo HCT este de un comprimat pe zi. Sprimeo HCT trebuie administrat cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Sucul de grapefruit nu trebuie să fie consumat împreună cu Sprimeo HCT.

Efectul antihipertensiv se manifestă în mod substanțial în decurs de 1 săptămână, iar efectul maxim se observă, în general, în decurs de 4 săptămâni.

Doze în cazul pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu aliskiren sau hidroclorotiazidă

Poate fi recomandată stabilirea treptată a dozelor individuale cu fiecare din cele două componente înainte de trecerea la combinația fixă. Se poate trece direct de la monoterapie la combinația fixă când acest lucru este adecvat din punct de vedere clinic.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg poate fi administrat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu aliskiren 300 mg sau hidroclorotiazidă 12,5 mg sau cu Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Dacă tensiunea arterială rămâne necontrolată după 2-4 săptămâni de terapie, doza poate fi crescută treptat până la maxim 300 mg/25 mg de Sprimeo HCT zilnic. Dozajul trebuie individualizat și ajustat în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Doze în cazul utilizării ca terapie de substituție

Din considerente practice, pacienții cărora li se administrează aliskiren și hidroclorotiazidă sub formă de comprimate separate pot trece la un comprimat cu o combinație fixă de Sprimeo HCT conținând aceleași doze ale componentelor.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Datorită componentei hidroclorotiazidă, utilizarea de Sprimeo HCT este contraindicată la pacienții cu anurie și la pacienții cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) < 30 ml/min și 1,73 m²). Administrarea concomitentă de Sprimeo HCT cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA) sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2). Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pacienți vârstnici (cu vârste peste 65 ani)

Doza inițială recomandată de aliskiren la pacienții vârstnici este de 150 mg. Nu se observă nicio scădere suplimentară, semnificativă din punct de vedere clinic, a tensiunii arteriale în urma măririi dozei la 300 mg la majoritatea pacienților vârstnici.

Pacienți copii și adolescenți

Sprimeo HCT nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți sub 18 ani din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1.) sau la alte substanțe derivate din sulfonamidă.
- Antecedente de angioedem la administrarea de aliskiren.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Anurie.
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min și 1,73 m²).
- Hipokaliemie, hiponatremie, hipercalcemie refractare la tratament și hiperuricemie simptomatică.
- Insuficiență hepatică severă.
- Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină și itraconazol, doi foarte potenți inhibitori ai glicoproteinei P (P-gp) și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (de exemplu chinidină) (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

La subiecții cu predispoziție, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, accident vascular cerebral, hiperkaliemie și modificări ale funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), mai ales când au fost asociate medicamente care influențează acest sistem (vezi pct. 5.1). Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron în urma asocierii de aliskiren cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau a unui blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) este, prin urmare, nerecomandată.

Utilizarea de aliskiren în asociere cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență cardiacă

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă gravă (clasa funcțională III-IV New York Heart Association (NYHA)). Datorită datelor de eficacitate și siguranță clinică limitate, Sprimeo HCT trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Angioedem

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, angioedemul sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) au fost raportate la pacienți tratați cu aliskiren.

Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au urmat utilizării altor medicamente care pot determina apariția angioedemului, incluzând blocanți ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei) (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu antecedente de angioedem pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu aliskiren (vezi pct. 4.3 și 4.8). Ca urmare, aliskiren trebuie prescris cu precauție la pacienți cu antecedente de angioedem, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8), în special la începutul tratamentului.

Dacă apare angioedemul, Sprimeo HCT trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalină. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii pentru pacient.

Pacienți cu depleție sodică și/sau volemică

La pacienții cu depleție de sodiu și/sau cu depleție volemică, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice, poate apărea hipotensiunea arterială simptomatică, după inițierea tratamentului cu Sprimeo HCT. Sprimeo HCT trebuie utilizat numai după corectarea oricărei depleții preexistente de sodiu și/sau volemică.

Dezechilibru electrolitic

Tratamentul cu Sprimeo HCT trebuie început numai după corectarea hipokaliemiei și a oricărei hipomagneziemii coexistente. Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hipokaliemiei sau pot agrava hipokaliemia existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienți cu afecțiuni care implică pierderi accentuate de potasiu, de exemplu nefropatii cu pierdere de săruri și insuficiență prerenală (cardiogenă) a funcției renale. Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, trebuie întreruptă administrarea Sprimeo HCT până la stabilizarea echilibrului kaliemic. Cu toate că în cazul utilizării de diuretice tiazidice poate apărea hipokaliemie, terapia concomitentă cu aliskiren poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Riscul apariției hipokaliemiei este mai mare la pacienți cu ciroză hepatică, pacienți care manifestă diureză accentuată, pacienți cu un aport oral inadecvat de electroliți și pacienți care urmează o terapie concomitentă cu corticosteroizi sau corticotrofină (ACTH) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Dimpotrivă, în cadrul experienței după punerea pe piață s-au observat creșteri ale concentrațiilor serice de potasiu la administrarea aliskiren, acestea putând fi agravate de utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv a concentrațiilor electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Administrarea concomitentă a aliskirenului și IECA sau BRA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3, 4.5 și 4.8).

Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hiponatremiei și alcalozei hipocloremice sau pot agrava hiponatremia preexistentă. A fost observată hiponatremia, însoțită de simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie început numai după corectarea hiponatremiei preexistente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu Sprimeo HCT, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Nu există dovezi că Sprimeo HCT ar reduce sau preveni hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de ion de clor se prezintă, în general, într-o formă ușoară și de obicei nu necesită tratament.

Toți pacienții cărora li s-au administrat diuretice tiazidice trebuie să fie monitorizați periodic pentru a li se depista dezechilibrele electrolitice, mai ales cele privind potasiul, sodiul și magneziul.

Tiazidele reduc excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Sprimeo HCT trebuie întreruptă dacă hipercalcemia apare în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Insuficiență renală și transplant renal

Diureticele tiazidice pot accelera apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează Sprimeo HCT la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electroliților serici, inclusiv kaliemia, creatinemia și concentrația plasmatică a acidului uric. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă sau anurie (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată ($\text{RFG} \geq 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Sprimeo HCT la pacienți cărora li s-a efectuat recent un transplant renal.

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, este necesară prudență la administrarea de aliskiren în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum ar fi hipovolemie (de exemplu datorită pierderii de sânge, diareei severe sau prelungite, vărsăturilor prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică, diabet zaharat sau boală renală. Administrarea concomitentă de aliskiren și IECA sau BRA este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²). În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă, în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

Insuficiență hepatică

Tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienți cu insuficiență hepatică sau boală hepatică progresivă, întrucât modificări minore ale echilibrului lichidian și electrolitic ar putea precipita coma hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date privind utilizarea Sprimeo HCT la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Nu există experiență clinică în ceea ce privește administrarea Sprimeo HCT la pacienți cu insuficiență hepatică.

Inhibitori moderați ai P-gp

Administrarea concomitentă de aliskiren 300 mg cu ketoconazol 200 mg sau verapamil 240 mg a condus la o creștere cu 76% sau 97% respectiv a ASC a aliskiren. De aceea, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu inhibitori moderați ai glicoproteinei P, cum este ketoconazolul sau verapamilul (vezi pct. 4.5).

Stenoza valvei aortice și valvei mitrale, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă prudență deosebită în cazul pacienților care suferă de stenoză aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Stenoza arterei renale și hipertensiune renovasculară

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea Sprimeo HCT la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic. Cu toate acestea, similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, există un risc crescut de afecțiuni renale, inclusiv insuficiență renală acută, când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu aliskiren. Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau agravând lupusul eritematos sistemic.

Efecte metabolice și endocrine

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză și pot crește concentrațiile plasmatice ale colesterolului, trigliceridelor și ale acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale. Administrarea concomitentă de Sprimeo HCT cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat (vezi pct. 4.3).

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Sprimeo HCT este contraindicat în hiperuricemia simptomatică (vezi pct. 4.3). Hidroclorotiazida poate crește concentrațiile plasmatice de acid uric din cauza clearance-ului scăzut al acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia și, de asemenea, poate accelera evoluția gutei la pacienții susceptibili.

Tiazidele scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Sprimeo HCT trebuie întreruptă dacă hipercalcemia apare în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Sprimeo HCT, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale de UVA.

Glaucom acut cu unghi îngust

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, a fost asociată cu o reacție idiosincratică care a condus la miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi îngust. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate conduce la cecitate. Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină.

Aspecte generale

În cazul apariției diareii severe și persistente, tratamentul cu Sprimeo HCT trebuie oprit.

Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică ar putea conduce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Pot apărea reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar apariția acestora este mai probabilă la pacienții cu alergii sau astm bronșic.

Excipienți

Sprimeo HCT conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sprimeo HCT conține amidon din grâu. Acesta este adecvat pentru pacienții cu celiachie. Pacienții cu alergii la grâu (diferită de boala celiacă) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații privind interacțiunile altor medicamente cu Sprimeo HCT

Medicamente care influențează concentrațiile serice ale potasiului: Efectul de depleție potasică al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de favorizare a retenției de potasiu al aliskirenului. Totuși, se preconizează că acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului seric poate fi potențat de alte medicamente asociate cu pierderea de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotropic (ACTH), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G, derivați ai acidului salicilic). Dimpotrivă, administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile serice de potasiu (de exemplu diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate conduce la creșterea concentrațiilor serice ale potasiului. Dacă se consideră necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația serică de potasiu, se recomandă prudență. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente influențate de tulburări de kaliemie: Se recomandă monitorizarea periodică a kaliemiei în cazul administrării Sprimeo HCT cu medicamente influențate de tulburări de kaliemie (de exemplu glicozide digitale, antiaritmice).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic, și AINS neselective: Similari altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. AINS pot de asemenea reduce efectul antihipertensiv al hidroclorotiazidei.

La unii pacienți cu alterarea funcției renale (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskiren și hidroclorotiazida administrate concomitent cu AINS poate conduce la o deteriorare în și mai mare măsură a funcției renale, inclusiv la o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, la utilizarea Sprimeo HCT cu un AINS este necesară prudență, în special la pacienți vârstnici.

Alte antihipertensive: Efectul antihipertensiv al Sprimeo HCT poate fi intensificat prin utilizarea concomitentă de alte antihipertensive.

Informații suplimentare privind interacțiunile aliskirenului

Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Compuși care au fost investigați în studiile clinice farmacocinetice cu aliskiren includ acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazonă, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat, digoxină, metformină, amlodipină, atorvastatină, cimetidină și hidroclorotiazidă. Nu au fost identificate interacțiuni relevante clinic. Drept urmare, nu este necesară ajustarea dozei pentru aliskiren sau aceste medicamente administrate concomitent.

Interacțiuni cu glicoproteina P: În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskirenului. În cadrul unui studiu clinic, rifampicina, care este un inductor al P-gp, a redus biodisponibilitatea aliskirenului cu aproximativ 50%. Alți inductori de P-gp (sunătoare) ar putea să scadă biodisponibilitatea aliskirenului. Deși acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatică. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

Inhibitori potenți ai P-gp: Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește C_{max} a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. La subiecții sănătoși, itraconazol (100 mg) crește ASC și C_{max} ale aliskirenului (150 mg) de 6,5, respectiv 5,8 ori. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă a aliskiren și a inhibitorilor potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Inhibitori moderați ai P-gp: Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) sau verapamil (240 mg) cu aliskiren (300 mg) a condus la o creștere cu 76%, respectiv 97% a ASC a aliskiren. Modificarea concentrațiilor plasmatice ale aliskiren în prezența ketoconazolului sau verapamilului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studii clinice controlate. Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol mărește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. De aceea, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu ketoconazol, verapamil sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi: Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%.

Inhibitori ai polipeptidei anionice organice transportoare (OATP): Studiile preclinice indică faptul că aliskirenul ar putea fi un substrat al polipeptidelor anionice organice transportoare. Prin urmare, există un potențial de interacțiuni între inhibitorii OATP și aliskiren când sunt administrați concomitent (vezi interacțiunea cu suc de grapefruit).

Suc de grapefruit: Consumul de suc de grapefruit împreună cu aliskiren a condus la o reducere a ASC și C_{max} ale aliskirenului. Administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg a condus la o reducere cu 61% a ASC a aliskirenului, iar administrarea concomitentă cu aliskiren 300 mg a condus la o reducere cu 38% a ASC a aliskirenului. Această reducere este probabil cauzată de o inhibare a captării aliskirenului mediată prin polipeptidul transportor al anionului organic de către suc de grapefruit la nivelul tractului gastro-intestinal. Ca urmare, din cauza riscului de eșec terapeutic, suc de grapefruit nu trebuie consumat împreună cu Sprimeo HCT.

Furosemid: Când aliskiren a fost administrat concomitent cu furosemidul, ASC și C_{max} ale furosemidului au scăzut cu 28%, respectiv, 49%. Prin urmare, se recomandă monitorizarea efectelor la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid pentru a evita eventuala utilizare subterapeutică în situațiile clinice de supraîncărcare lichidiană.

Warfarină: Nu au fost evaluate efectele aliskirenului asupra farmacocineticii warfarinei.

Interacțiuni cu alimentele: S-a demonstrat că mesele cu un conținut mare de lipide reduc considerabil absorbția aliskirenului.

Informații suplimentare privind interacțiunile hidroclorotiazidei

În cazul administrării concomitente, următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazide:

Litiu: Clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, prin urmare hidroclorotiazida poate spori riscul de toxicitate a litiului. Administrarea concomitentă de litiu și hidroclorotiazidă nu este recomandată. Dacă această asociere se dovedește a fi absolut necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei pe durata utilizării concomitente.

Medicamente care pot induce torsada vârfurilor: Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție când este asociată cu medicamente care ar putea induce torsada vârfurilor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.

Medicamente care influențează concentrația plasmatică de sodiu: Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, cum sunt antidepressivile, antipsihoticele, antiepilepticele etc. Este necesară precauție în administrarea pe termen lung al acestor medicamente.

Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalina, adrenalina): Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele vasoconstrictoare, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.

Digoxina și alte glicozide digitale: Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidice pot să apară ca reacții adverse, favorizând declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitale.

Sărurile de calciu și vitamina D: Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, pot accentua creșterea concentrației plasmatice de calciu. Utilizarea concomitentă a diureticelor de tip tiazidic poate conduce la hipercalcemie la pacienții cu predispoziție pentru hipercalcemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.

Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente antidiabetice cu administrare orală): Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4). Metformina trebuie utilizată cu prudență datorită riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.

Blocante beta-adrenergice și diazoxid: Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, pot crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei: Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de sulfpirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Medicamente anticolinergice și alte medicamente care afectează motilitatea gastrică: Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent datorită unei scăderi a motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, cum este cisaprida, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.

Amantadina: Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.

Rășini schimbătoare de ioni: Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta poate conduce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, oscilația dozei de hidroclorotiazidă și a rășinii, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte sau 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.

Medicamente citotoxice: Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, complicațiilor de tipul metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.

Miorelaxante antidepolarizante: Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea miorelaxantelor antidepolarizante, cum sunt curarizantele.

Alcool etilic, barbiturice sau narcotice: Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au, de asemenea, un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducerea activității sistemului nervos central simpatic sau vasodilatare directă) poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică.

Metildopa: La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost rapoarte cazuri izolate de anemie hemolitică.

Substanțe de contrast iodate: În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la femeile gravide. Aliskiren nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra SRAA au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal în cazul utilizării în timpul celui de-al doilea și celui de-al treilea trimestru de sarcină. Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate afecta perfuzia feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum ar fi icter, tulburări de echilibru electrolitic și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea edemului gestațional, hipertensiunii arteriale gestaționale sau preeclampsiei, din cauza riscului de apariție a hipovolemiei și a hipoperfuziei placentare, fără a avea un efect benefic în cursul bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea hiperensiunii arteriale esențiale la femeile gravide, cu excepția rarelor situații în care nu poate fi utilizat un alt tratament.

Nu s-au realizat studii clinice specifice cu această combinație, prin urmare Sprimeo HCT nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină sau de către femeile care intenționează să rămână gravide și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3). Trebuie să se treacă la un tratament alternativ adecvat înainte de o sarcină planificată. Dacă se detectează sarcina în timpul tratamentului, administrarea Sprimeo HCT trebuie întreruptă cât mai curând posibil.

Alăptarea

Nu se știe dacă aliskiren se excretă în laptele matern la om. Aliskiren a fost secretat în laptele femelelor de șobolan care alăptau.

Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care conduc la o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui.

Utilizarea de Sprimeo HCT în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Sprimeo HCT este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Este puțin probabil ca Sprimeo HCT să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere că în timpul oricărui tratament antihipertensiv, ocazional poate apărea amețeală sau somnolență.

4.8 Reacții adverse

Combinația de aliskiren/hidroclorotiazidă

Siguranța Sprimeo HCT a fost evaluată în cadrul a 9 studii clinice la care au participat peste 3900 de pacienți, incluzând peste 700 de pacienți tratați pe o perioadă mai mare de 6 luni și 190 de pacienți tratați pe o perioadă mai mare de 1 an. Incidența reacțiilor adverse nu a prezentat nici o asocieri cu sexul, vârsta, indicele masei corporale, rasa sau etnia. Tratamentul cu Sprimeo HCT a avut o incidență globală a reacțiilor adverse la doze de până la 300 mg/25 mg similară cu placebo. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și tranzitorii și doar rareori au necesitat întreruperea tratamentului. Cea mai frecventă reacție adversă la medicament observată la administrarea Sprimeo HCT este diareea. Reacțiile adverse la medicament raportate anterior în legătură cu componentele individuale ale Sprimeo HCT (aliskiren și hidroclorotiazidă) și enumerate în alineatele respective cu privire la componentele individuale pot apărea la administrarea Sprimeo HCT.

Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Diaree

Diareea: Diareea este o reacție adversă la aliskiren dependentă de doză. În cadrul studiilor clinice controlate, incidența diareei la pacienții tratați cu Sprimeo HCT a fost de 1,3% în comparație cu 1,4% pentru pacienții tratați cu aliskiren sau 1,9% pentru pacienții tratați cu hidroclorotiazidă.

Kaliemia: În cadrul unui studiu clinic pe scară largă controlat cu placebo, efectele contrare ale aliskirenului (150 mg sau 300 mg) și hidroclorotiazidei (12,5 mg sau 25 mg) asupra kaliemiei s-au compensat aproape reciproc, la numeroși pacienți. La alți pacienți, un efect sau celălalt poate fi dominant. Determinările periodice ale kaliemiei în vederea detectării unui posibil dezechilibru electrolitic trebuie efectuate la intervale adecvate la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Informații suplimentare privind componentele individuale

Alte reacții adverse raportate anterior în cazul administrării uneia din componentele individuale pot apărea în timpul administrării Sprimeo HCT, chiar dacă nu au fost observate pe durata studiilor clinice.

Aliskiren

Tratamentul cu aliskiren la doze de până la 300 mg a avut ca rezultat o incidență globală a reacțiilor adverse similară cu placebo. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și tranzitorii și doar rareori au necesitat întreruperea tratamentului. Cea mai frecventă reacție adversă la medicament este diareea.

Reacțiile adverse la medicament ale aliskirenului sunt prezentate în tabelul de mai jos utilizându-se aceeași convenție ca cea descrisă mai sus pentru combinația fixă.

Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Amețeli
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Diaree
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Reacții de hipersensibilitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Erupții cutanate tranzitorii, reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv necroliză epidermică toxică (NET) și reacții la nivelul mucoasei bucale
Rare:	Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală acută, insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Edeme periferice
Investigații diagnostice	
Frecvente	Hiperkaliemie
Rare:	Concentrație scăzută a hemoglobinei, valoare scăzută a hematocritului
Rare:	Valori crescute ale creatininei sanguine

În timpul tratamentului cu aliskiren au apărut angioedemul și reacții de hipersensibilitate. În studiile clinice controlate, angioedemul și reacții de hipersensibilitate au apărut rar în timpul tratamentului cu aliskiren, în procente comparabile cu tratamentul cu placebo sau comparatori.

Au fost, de asemenea, raportate cazuri de angioedem sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au fost asociate cu utilizarea altor medicamente despre care se cunoaște că pot determina apariția angioedemului, inclusiv blocați SRAA (inhibitori ECA sau BRA).

Reacțiile de hipersensibilitate au fost, de asemenea, raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață.

În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții de hipersensibilitate/angioedem (în special dificultăți ale respirației sau deglutiției, erupție cutanată tranzitorie, mâncărimi, urticarie sau umflarea feței, extremităților, ochilor, buzelor și/sau limbii, amețeli), pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Artralgia a fost raportată în cadrul experienței de după punerea pe piață. În unele cazuri, aceasta a apărut ca parte a unei reacții de hipersensibilitate.

Hemoglobina și hematocritul: S-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv, 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul datorită anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte substanțe care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, cum sunt IECA și BRA.

Kaliemia: Creșterile kaliemiei au fost observate la administrarea de aliskiren, iar acestea pot fi agravate prin utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau AINS. Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv concentrațiile electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4). De asemenea, s-au raportat edeme periferice, creșterea valorilor creatininei serice și reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv necroliză epidermică toxică (NET) și reacții la nivelul mucoasei bucale.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida a fost administrată extensiv timp de mulți ani, deseori în doze mai mari decât cele conținute de Sprimeo HCT. Au fost raportate următoarele reacții adverse la pacienții tratați numai cu tiazide diuretice, inclusiv hidroclorotiazida:

Tulburări hematologice și limfatice

Rare:	Trombocitopenia, uneori cu purpură
Foarte rare:	Agranulocitoză, supresia măduvei osoase, anemie hemolitică, leucopenie
Cu frecvență necunoscută:	Anemie aplastică

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare:	Hipersensibilitate
--------------	--------------------

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente:	Hipercalcemie
Frecvente:	Hiperuricemie, hipomagneziemie, hiponatremie
Rare:	Hipercalcemie, hiperglicemie, agravarea statusului metabolic al diabetului zaharat
Foarte rare:	Alcaloză hipocloremică

Tulburări psihice

Rare:	Depresie, tulburări de somn
-------	-----------------------------

Tulburări ale sistemului nervos

Rare:	Amețeală, cefalee, parestezie
-------	-------------------------------

Tulburări oculare

Rare:	Afectare vizuală
Cu frecvență necunoscută:	Glaucom acut cu unghi îngust

Tulburări cardiace

Rare:	Aritmii cardiace
-------	------------------

Tulburări vasculare

Frecvente:	Hipotensiune arterială ortostatică
------------	------------------------------------

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Cu frecvență necunoscută:	Probleme de respirație (inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
---------------------------	---

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente:	Scăderea apetitului alimentar, grețuri ușoare și vărsături
Rare:	Disconfort abdominal, constipație, diaree
Foarte rare:	Pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Rare:	Colestază intrahepatică, icter
-------	--------------------------------

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente:	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii
Rare:	Reacție de fotosensibilitate
Foarte rare:	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivarea afecțiunii cutanate lupus eritematos, vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică
Cu frecvență necunoscută:	Eritem multiform

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută: Spasme musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută: Disfuncție renală, insuficiență renală acută

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: Impotență

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cu frecvență necunoscută: Astenie, pirexie

Investigații diagnostice

Foarte frecvente: Creșteri ale concentrațiilor de colesterol și trigliceride
Rare: Glicozuria

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații privind tratamentul în cazul supradozajului cu Sprimeo HCT. Cea mai probabilă manifestare a supradozajului ar fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleția electrolitică (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și deshidratarea datorată diurezei excesive. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate cauza spasme musculare și/sau aritmii cardiace accentuate asociate utilizării concomitente de glicozide digitalice sau anumite medicamente antiaritmice. În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică, trebuie inițiat un tratament de susținere.

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul aliskirenului prin dializă a fost scăzut (< 2% din clearance-ul oral). Prin urmare, dializa nu este întotdeauna adecvată pentru a aborda terapeutic supradozajul cu aliskiren.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: combinații de inhibitori ai reninei (aliskiren) cu diuretice (hidroclorotiazidă), codul ATC: C09XA52

Sprimeo HCT asociază doi compuși antihipertensivi pentru a controla tensiunea arterială la pacienți cu hipertensiune arterială esențială: aliskirenul aparține clasei de inhibitori direcți ai reninei, iar hidroclorotiazida clasei de diuretice tiazidice. Asocierea acestor substanțe cu mecanisme de acțiune complementare asigură un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o mai mare măsură decât oricare din componente în monoterapie.

Aliskiren

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în administrare orală.

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRAA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și reducând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte substanțe care inhibă SRAA (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocați ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren reduce ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Reduceri similare s-au constatat când aliskiren a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale efectelor asupra ARP.

La pacienții hipertensivi, administrarea de aliskiren o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat reduceri dependente de doză atât ale tensiunii arteriale sistolice, cât și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de dozare de 24 de ore (menținând beneficiul în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. 85 până la 90% din efectul maxim de reducere a tensiunii arteriale s-a observat după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung (12 luni) și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie.

Sunt disponibile studii privind terapia combinată pentru aliskiren asociat cu diureticul hidroclorotiazidă, cu blocantul canalelor de calciu amlodipină și cu beta-blocantul atenolol. Aceste combinații au fost eficiente și bine tolerate.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu aliskiren au fost comparate cu tratamentul cu ramipril în cadrul unui studiu de non-inferioritate, cu durata de 9 luni, la 901 de pacienți vârstnici (≥ 65 ani) cu hipertensiune arterială sistolică esențială. Aliskiren 150 mg sau 300 mg pe zi sau ramipril 5 mg sau 10 mg pe zi au fost administrate timp de 36 de săptămâni împreună cu terapie suplimentară, opțională, cu hidroclorotiazidă (12,5 mg sau 25 mg) în săptămâna 12 și cu amlodipină (5 mg sau 10 mg) în săptămâna 22. În perioada de 12 săptămâni monoterapia cu aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 14,0/5,1 mmHg în comparație cu 11,6/3,6 mmHg pentru ramipril, conform cu faptul că aliskiren este non-inferior ramipril la dozele alese, iar diferențele dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică au fost statistice semnificative. Tolerabilitatea a fost comparabilă la ambele grupe de tratament, cu toate acestea, tusea a fost mai frecvent raportată la administrarea regimului de tratament cu ramipril decât la administrarea regimului de tratament cu aliskiren (14,2% față de 4,4%), în timp ce diareea a fost mai frecventă la administrarea regimului de tratament cu aliskiren decât la administrarea regimului de tratament cu ramipril (6,6% față de 5,0%).

În cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni la 754 de pacienți hipertensivi vârstnici (≥ 65 ani) și foarte vârstnici (30% ≥ 75 ani), aliskiren administrat în doze de 75 mg, 150 mg și 300 mg a condus la o reducere superioară a tensiunii arteriale, semnificativă din punct de vedere statistic (atât sistolică, cât și diastolică) când este comparat cu placebo. Nu s-a detectat niciun efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale la administrarea de 300 mg aliskiren comparativ cu 150 mg aliskiren. Toate cele trei doze au fost bine tolerate atât la pacienții vârstnici, cât și la pacienții foarte vârstnici.

Nu au existat manifestări de hipotensiune arterială în urma primei doze și niciun efect asupra pulsului, la pacienții tratați în studii clinice controlate. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

În cadrul unui studiu cu durată de 36 de săptămâni, la 820 de pacienți cu disfuncție ischemică ventriculară stângă, nu au fost detectate modificări privind remodelarea ventriculară, evaluată, în principal, după volumul ventricular stâng, la administrarea aliskiren comparativ cu placebo suplimentar tratamentului de fond.

Ratele combinate de deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral și moarte subită resuscitată au fost similare la grupul căruia i s-a administrat aliskiren comparativ cu grupul căruia i s-a administrat placebo. Cu toate acestea, la pacienții cărora li s-a administrat aliskiren, a existat o rată semnificativ mai mare de hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală comparativ cu grupul căruia i s-a administrat placebo.

Aliskiren a fost evaluat cu privire la beneficiile cardiovasculare și/sau renale în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, randomizat, care a inclus 8606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică (evidențiate prin proteinurie și/sau RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) cu sau fără boală cardiovasculară. La majoritatea pacienților, tensiunea arterială a fost inițial bine controlată. Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus din prezența complicațiilor cardiovasculare și renale.

În cadrul acestui studiu, aliskiren 300 mg a fost comparat cu placebo când a fost adăugat la tratamentul standard care a inclus fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor angiotensinei. Studiul a fost oprit prematur din cauza improbabilității ca pacienții să beneficieze în urma administrării de aliskiren. Rezultatele preliminare ale studiului au indicat un raport de risc pentru criteriul final principal de 1,09 în favoarea placebo (95% interval de încredere: 0,97, 1,22, bilateral p=0,17). În plus, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse grave la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo pentru complicații renale (4,7% comparativ cu 3,3%), hiperkaliemie (36,9% comparativ cu 27,1%), hipotensiune arterială (18,4% comparativ cu 14,6%) și accident cerebral vascular (2,7% comparativ cu 2,0%). Incidența crescută a accidentului vascular cerebral non-letal a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

Hidroclorotiazidă

Locul de acțiune al diureticelor tiazidice este în principal tubul contort distal renal. S-a demonstrat că există un receptor cu mare afinitate în cortexul renal ca situs principal de legare pentru acțiunea diuretică a tiazidei și inhibarea transportului de NaCl în tubul contort distal. Tiazidele acționează prin inhibarea sistemului simport al Na⁺Cl⁻ prin competiție pentru situsul Cl⁻, afectând astfel mecanismele de reabsorbție electrolică: crescând în mod direct excreția de sodiu și clorură în proporții aproximativ egale și, în mod indirect, prin această acțiune diuretică, reducând volumul plasmatic, având drept consecință creșterea activității reninei plasmatice, a secreției de aldosteron și a pierderii de potasiu prin urină și o scădere a kaliemiei.

Aliskiren/hidroclorotiazidă

Peste 3900 de pacienți hipertensivi au fost tratați cu Sprimeo HCT o dată pe zi în cadrul studiilor clinice.

La pacienții hipertensivi, administrarea o dată pe zi de Sprimeo HCT a dus la reduceri dependente de doză atât ale tensiunii arteriale sistolice, cât și a celei diastolice, care au fost menținute pe parcursul întregului interval de dozare de 24 de ore. Efectul antihipertensiv se manifestă cu precădere în decurs de 1 săptămână, iar efectul maxim se observă, în general, în decurs de 4 săptămâni. Efectul de scădere al tensiunii arteriale s-a menținut pe parcursul tratamentului de lungă durată și nu a depins de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Efectul antihipertensiv al unei singure doze din asocieră s-a menținut timp de 24 de ore. După întreruperea tratamentului cu aliskiren (aliskiren cu sau fără tratament adjuvant cu hidroclorotiazidă), revenirea la tensiunea arterială de la momentul inițial a fost treptată (3-4 săptămâni) fără semne ale vreunui efect de rebound.

Spriemo HCT a fost cercetat în cadrul unui studiu controlat cu placebo la care au participat 2762 de pacienți hipertensivi cu tensiune arterială diastolică ≥ 95 mmHg și < 110 mmHg (tensiunea arterială medie de la momentul inițial fiind de 153,6/99,2 mmHg). În cadrul acestui studiu, Spriemo HCT în doze de la 150 mg/12,5 mg la 300 mg/25 mg a avut ca efect reduceri ale tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) dependente de doză cuprinse între 17,6/11,9 mmHg, respectiv, 21,2/14,3 mmHg, față de 7,5/6,9 mmHg cu placebo. Reducerile mai mari ale tensiunii arteriale în cazul acestor doze ale asocierii au fost, de asemenea, semnificativ mai mari decât în cazul dozelor respective de aliskiren și hidroclorotiazidă în monoterapie. Asocierea de aliskiren și hidroclorotiazidă a neutralizat creșterea reactivă a ARP cauzată de hidroclorotiazidă.

Atunci când a fost administrat la pacienții hipertensivi cu hipertensiune arterială marcată (tensiune arterială sistolică ≥ 160 mmHg și/sau tensiune arterială diastolică ≥ 100 mmHg), Spriemo HCT în doze de la 150 mg/12,5 mg la 300 mg/25 mg administrat fără creștere treptată față de monoterapie a demonstrat rate de control a tensiunii arteriale sistolice/diastolice semnificativ mai mari ($< 140/90$ mmHg) față de monoterapiile respective. În rândul acestei populații, Spriemo HCT 150 mg/12,5 mg - 300 mg/25 mg a dus la reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice dependente de doză cuprinse între 20,6/12,4 mmHg și 24,8/14,5 mmHg, care au fost semnificativ superioare monoterapiilor respective. Siguranța terapiei asociate a fost similară monoterapiilor respective indiferent de severitatea hipertensiunii arteriale sau de prezența sau absența riscului cardiovascular suplimentar. Hipotensiunea arterială și evenimentele adverse asociate au fost mai puțin frecvente în cazul tratamentului asociat, fără o incidență crescută la pacienții în vârstă.

În cadrul unui studiu la care au participat 880 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu aliskiren 300 mg, asocierea de aliskiren/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg a dus la reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/11,0 mmHg, care au fost semnificativ mai mari față de monoterapia cu aliskiren 300 mg. În cadrul unui studiu la care au participat 722 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu hidroclorotiazidă 25 mg, asocierea de aliskiren/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg a dus la reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 16,78/10,7 mmHg, care au fost semnificativ mai mari față de monoterapia cu hidroclorotiazidă 25 mg.

În cadrul unui alt studiu clinic, eficacitatea și siguranța Spriemo HCT au fost, de asemenea, evaluate în rândul a 489 de pacienți hipertensivi obezi care nu au răspuns la tratamentul cu hidroclorotiazidă 25 mg (tensiunea arterială sistolică/diastolică de la momentul inițial fiind 149,4/96,8 mmHg). În rândul acestei populații greu tratabile, Spriemo HCT a dus la o reducere a tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) de 15,8/11,9 mmHg în comparație cu 15,4/11,3 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă, 13,6/10,3 mmHg pentru amlodipină/hidroclorotiazidă și 8,6/7,9 mmHg pentru monoterapia cu hidroclorotiazidă, prezentând o siguranță similară cu cea a monoterapiei cu hidroclorotiazidă.

În cadrul unui studiu la care au participat 183 de pacienți randomizați, cu hipertensiune arterială severă (tensiunea arterială diastolică medie în poziție așezat ≥ 105 și < 120 mmHg), s-a demonstrat că schema de tratament cu aliskiren, cu adăugarea opțională de hidroclorotiazidă 25 mg, este sigură și eficientă în reducerea tensiunii arteriale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Aliskiren

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide reduc $C_{\max}$ cu 85% și ASC cu 70%. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare și eliminare

Timul de înjumătățire plasmatică mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin fecale (recuperarea dozei radioactive orale = 91%). Aproximativ 1,4% din doza orală totală se metabolizează. Enzima responsabilă pentru această metabolizare este CYP3A4. După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Liniaritate

Expunerea la aliskiren a crescut puțin mai mult decât proporțional o dată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinse în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a condus la o creștere de ~2,3 și 2,6 ori a ASC, respectiv a $C_{\max}$. Nu au fost identificate mecanismele responsabile pentru devierea de la proporționalitatea dozei. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la nivelul locului de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Hidroclorotiazidă

Absorbție

Absorbția hidroclorotiazidei, după administrarea unei doze orale, este rapidă ($T_{\max}$ aproximativ 2 h). Creșterea ASC medie este liniară și proporțională cu doza, în intervalul terapeutic.

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele serice (40-70%), în special de albumina serică. Hidroclorotiazida se acumulează, de asemenea, în eritrocite, atingând o concentrație de aproximativ 3 ori mai mare decât cea plasmatică.

Metabolizare și eliminare

Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, nemodificată. Hidroclorotiazida este eliminată din plasma, cu un timp de înjumătățire mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei la modificarea dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină prin urină nemodificată. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

Aliskiren/hidroclorotiazidă

După administrarea orală a comprimatelor de Sprimeo HCT, timpul mediu până la atingerea concentrației plasmatice maxime este de până la 1 oră pentru aliskiren și de 2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Viteza și gradul de absorbție a Sprimeo HCT sunt echivalente cu biodisponibilitatea aliskirenului și hidroclorotiazidei când sunt administrate sub formă de monoterapii individuale. S-a observat un efect similar în cazul administrării împreună cu alimentele pentru Sprimeo HCT ca și pentru administrarea componentelor individuale în monoterapie.

Grupuri speciale de pacienți

S-a demonstrat că Sprimeo HCT este eficient ca tratament antihipertensiv administrat o dată pe zi pacienților adulți, indiferent de sex, vârstă, indicele masei corporale și etnie.

Farmacocinetica aliskirenului nu este afectată semnificativ la pacienții cu boală hepatică ușoară până la moderată. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de Sprimeo HCT la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă tratați cu Sprimeo HCT. Sprimeo HCT este contraindicat în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4). În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu anurie sau insuficiență renală severă ($\text{RFG} < 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$), iar administrarea concomitentă a Sprimeo HCT cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează ședințe de hemodializă. Administrarea unei doze unice orale de 300 mg aliskiren a fost asociată cu modificări minore ale farmacocineticii aliskirenului (modificare a C_{max} de mai puțin de 1,2 ori; creștere a ASC de până la 1,6 ori) comparativ cu subiecții sănătoși. Durata hemodializei nu a modificat semnificativ farmacocinetica aliskirenului la pacienții cu BRST. Prin urmare, dacă administrarea aliskirenului la pacienți cu BRST cărora li se efectuează ședințe de hemodializă este considerată necesară, nu se justifică modificarea dozei. Cu toate acestea, utilizarea aliskirenului nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de Sprimeo HCT la pacienții vârstnici. Date limitate sugerează că *clearance*-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la pacienții hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși.

Nu sunt disponibile date farmacocinetice la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile farmacologice de siguranță cu aliskiren nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției nervos centrale, respiratorii sau cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritație locală sau efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului. Potențialul carcinogen a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu transgenic de 6 luni la șoarece. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecului înregistrate la șobolani la doza de 1500 mg/kg și zi nu au fost statistic semnificative. Aliskirenul s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen, toxicitate embriofetală sau teratogenitate. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și postnatală nu au fost afectate la șobolan.

Evaluările preclinice în sprijinul administrării de hidroclorotiazidă la om au inclus analize de genotoxicitate *in vitro* și studii de carcinogenitate și toxicitate reproductivă la rozătoare. Sunt disponibile date clinice aprofundate pentru hidroclorotiazidă, acestea fiind reflectate la punctele corespunzătoare.

Rezultatele observate în studii de toxicitate cu o durată de 2 și 13 săptămâni au fost în concordanță cu cele observate în prealabil în cazul monoterapiilor cu aliskiren sau hidroclorotiazidă. Nu s-au observat rezultate noi sau neprevăzute cu relevanță pentru utilizarea la om. S-a observat o vacuolizare celulară mărită a zonei glomerulare a glandelor suprarenale în timpul studiului de toxicitate de 13 săptămâni la șobolani. Rezultatul a fost observat la animale tratate cu hidroclorotiazidă, dar nu și la acele animale cărora li s-a administrat aliskiren în monoterapie sau substanță vehicul. Nu au existat dovezi că acest rezultat a fost intensificat în cazul asocierii aliskiren/hidroclorotiazidă, deoarece era vizibil doar cu o severitate minimă la toate animalele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Lactoză monohidrat
Amidon din grâu
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc

Filmul comprimatului:

Talc
Hipromeloză
Macrogol
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PA/Al/PVC – Al:

Ambalaje individuale care conțin 7, 14, 28, 30, 50 sau 56 comprimate.

Ambalaje colective care conțin 90, 98 sau 280 comprimate.

Blistere din PVC/policlorotrifluoroetilenă (PCTFE) – Al:

Ambalaje individuale care conțin 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 sau 98 comprimate.

Ambalaje individuale (blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate) care conțin 56 x 1 comprimate.

Ambalaje colective care conțin 280 comprimate.

Ambalaje colective (blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate) care conțin 98 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/041-060

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

23.06.2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

Excipienți: Fiecare comprimat conține 50 mg lactoză monohidrat și 49 mg amidon din grâu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare galben deschis, inscripționat cu „CVV” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la persoane adulte.

Sprimeo HCT este indicat în cazul pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu aliskiren sau hidroclorotiazidă.

Sprimeo HCT este indicat ca terapie de substituție în cazul pacienților a căror tensiune arterială este controlată adecvat cu aliskiren și hidroclorotiazidă, administrate concomitent, la același nivel al dozei ca și combinația.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Sprimeo HCT este de un comprimat pe zi. Sprimeo HCT trebuie administrat cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Sucul de grapefruit nu trebuie să fie consumat împreună cu Sprimeo HCT.

Efectul antihipertensiv se manifestă în mod substanțial în decurs de 1 săptămână, iar efectul maxim se observă, în general, în decurs de 4 săptămâni.

Doze în cazul pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu aliskiren sau hidroclorotiazidă

Poate fi recomandată stabilirea treptată a dozelor individuale cu fiecare din cele două componente înainte de trecerea la combinația fixă. Se poate trece direct de la monoterapie la combinația fixă când acest lucru este adecvat din punct de vedere clinic.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg poate fi administrat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu aliskiren 300 mg sau hidroclorotiazidă 25 mg sau cu Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg sau Sprimeo HCT 150 mg/25 mg.

Dacă tensiunea arterială rămâne necontrolată după 2-4 săptămâni de terapie, doza poate fi crescută treptat până la maxim 300 mg/25 mg de Sprimeo HCT zilnic. Dozajul trebuie individualizat și ajustat în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Doze în cazul utilizării ca terapie de substituție

Din considerente practice, pacienții cărora li se administrează aliskiren și hidroclorotiazidă sub formă de comprimate separate pot trece la un comprimat cu o combinație fixă de Sprimeo HCT conținând aceleași doze ale componentelor.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Datorită componentei hidroclorotiazidă, utilizarea de Sprimeo HCT este contraindicată la pacienții cu anurie și la pacienții cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) < 30 ml/min și 1,73 m²). Administrarea concomitentă de Sprimeo HCT cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA) sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2). Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pacienți vârstnici (cu vârste peste 65 ani)

Doza inițială recomandată de aliskiren la pacienții vârstnici este de 150 mg. Nu se observă nicio scădere suplimentară, semnificativă din punct de vedere clinic, a tensiunii arteriale în urma măririi dozei la 300 mg la majoritatea pacienților vârstnici.

Pacienți copii și adolescenți

Sprimeo HCT nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți sub 18 ani din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1.) sau la alte substanțe derivate din sulfonamidă.
- Antecedente de angioedem la administrarea de aliskiren.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Anurie.
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min și 1,73 m²).
- Hipokaliemie, hiponatremie, hipercalcemie refractare la tratament și hiperuricemie simptomatică.
- Insuficiență hepatică severă.
- Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină și itraconazol, doi foarte potenți inhibitori ai glicoproteinei P (P-gp) și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (de exemplu chinidină) (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

La subiecții cu predispoziție, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, accident vascular cerebral, hiperkaliemie și modificări ale funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), mai ales când au fost asociate medicamente care influențează acest sistem (vezi pct. 5.1). Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron în urma asocierii de aliskiren cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau a unui blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) este, prin urmare, nerecomandată.

Utilizarea de aliskiren în asociere cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență cardiacă

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă gravă (clasa funcțională III-IV New York Heart Association (NYHA)). Datorită datelor de eficacitate și siguranță clinică limitate, Sprimeo HCT trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Angioedem

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, angioedemul sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) au fost raportate la pacienți tratați cu aliskiren.

Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au urmat utilizării altor medicamente care pot determina apariția angioedemului, incluzând blocanți ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei) (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu antecedente de angioedem pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu aliskiren (vezi pct. 4.3 și 4.8). Ca urmare, aliskiren trebuie prescris cu precauție la pacienți cu antecedente de angioedem, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8), în special la începutul tratamentului.

Dacă apare angioedemul, Sprimeo HCT trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalină. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii pentru pacient.

Pacienți cu depleție sodică și/sau volemică

La pacienții cu depleție de sodiu și/sau cu depleție volemică, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice, poate apărea hipotensiunea arterială simptomatică, după inițierea tratamentului cu Sprimeo HCT. Sprimeo HCT trebuie utilizat numai după corectarea oricărei depleții preexistente de sodiu și/sau volemică.

Dezechilibru electrolitic

Tratamentul cu Sprimeo HCT trebuie început numai după corectarea hipokaliemiei și a oricărei hipomagneziemii coexistente. Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hipokaliemiei sau pot agrava hipokaliemia existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienți cu afecțiuni care implică pierderi accentuate de potasiu, de exemplu nefropatii cu pierdere de săruri și insuficiență prerenală (cardiogenă) a funcției renale. Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, trebuie întreruptă administrarea Sprimeo HCT până la stabilizarea echilibrului kaliemic. Cu toate că în cazul utilizării de diuretice tiazidice poate apărea hipokaliemie, terapia concomitentă cu aliskiren poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Riscul apariției hipokaliemiei este mai mare la pacienți cu ciroză hepatică, pacienți care manifestă diureză accentuată, pacienți cu un aport oral inadecvat de electroliți și pacienți care urmează o terapie concomitentă cu corticosteroizi sau corticotrofină (ACTH) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Dimpotrivă, în cadrul experienței după punerea pe piață s-au observat creșteri ale concentrațiilor serice de potasiu la administrarea aliskiren, acestea putând fi agravate de utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv a concentrațiilor electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Administrarea concomitentă a aliskirenului și IECA sau BRA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3, 4.5 și 4.8).

Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hiponatremiei și alcalozei hipocloremice sau pot agrava hiponatremia preexistentă. A fost observată hiponatremia, însoțită de simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie început numai după corectarea hiponatremiei preexistente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu Sprimeo HCT, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Nu există dovezi că Sprimeo HCT ar reduce sau preveni hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de ion de clor se prezintă, în general, într-o formă ușoară și de obicei nu necesită tratament.

Toți pacienții cărora li s-au administrat diuretice tiazidice trebuie să fie monitorizați periodic pentru a li se depista dezechilibrele electrolitice, mai ales cele privind potasiul, sodiul și magneziul.

Tiazidele reduc excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Sprimeo HCT trebuie întreruptă dacă hipercalcemia apare în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Insuficiență renală și transplant renal

Diureticele tiazidice pot accelera apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează Sprimeo HCT la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electroliților serici, inclusiv kaliemia, creatinemia și concentrația plasmatică a acidului uric. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă sau anurie (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată ($\text{RFG} \geq 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Sprimeo HCT la pacienți cărora li s-a efectuat recent un transplant renal.

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, este necesară prudență la administrarea de aliskiren în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum ar fi hipovolemie (de exemplu datorită pierderii de sânge, diareei severe sau prelungite, vărsăturilor prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică, diabet zaharat sau boală renală. Administrarea concomitentă de aliskiren și IECA sau BRA este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²). În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă, în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

Insuficiență hepatică

Tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienți cu insuficiență hepatică sau boală hepatică progresivă, întrucât modificări minore ale echilibrului lichidian și electrolitic ar putea precipita coma hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date privind utilizarea Sprimeo HCT la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Nu există experiență clinică în ceea ce privește administrarea Sprimeo HCT la pacienți cu insuficiență hepatică.

Inhibitori moderați ai P-gp

Administrarea concomitentă de aliskiren 300 mg cu ketoconazol 200 mg sau verapamil 240 mg a condus la o creștere cu 76% sau 97% respectiv a ASC a aliskiren. De aceea, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu inhibitori moderați ai glicoproteinei P, cum este ketoconazolul sau verapamilul (vezi pct. 4.5).

Stenoza valvei aortice și valvei mitrale, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă prudență deosebită în cazul pacienților care suferă de stenoză aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Stenoza arterei renale și hipertensiune renovasculară

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea Sprimeo HCT la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic. Cu toate acestea, similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, există un risc crescut de afecțiuni renale, inclusiv insuficiență renală acută, când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu aliskiren. Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau agravând lupusul eritematos sistemic.

Efecte metabolice și endocrine

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză și pot crește concentrațiile plasmatiche ale colesterolului, trigliceridelor și ale acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale. Administrarea concomitentă de Sprimeo HCT cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat (vezi pct. 4.3).

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Sprimeo HCT este contraindicat în hiperuricemia simptomatică (vezi pct. 4.3). Hidroclorotiazida poate crește concentrațiile plasmatice de acid uric din cauza clearance-ului scăzut al acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia și, de asemenea, poate accelera evoluția gutei la pacienții susceptibili.

Tiazidele scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Sprimeo HCT trebuie întreruptă dacă hipercalcemia apare în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Sprimeo HCT, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale de UVA.

Glaucom acut cu unghi îngust

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, a fost asociată cu o reacție idiosincratică care a condus la miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi îngust. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate conduce la cecitate. Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină.

Aspecte generale

În cazul apariției diareei severe și persistente, tratamentul cu Sprimeo HCT trebuie oprit.

Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică ar putea conduce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Pot apărea reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar apariția acestora este mai probabilă la pacienții cu alergii sau astm bronșic.

Excipienți

Sprimeo HCT conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sprimeo HCT conține amidon din grâu. Acesta este adecvat pentru pacienții cu celiachie. Pacienții cu alergii la grâu (diferită de boala celiacă) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații privind interacțiunile altor medicamente cu Sprimeo HCT

Medicamente care influențează concentrațiile serice ale potasiului: Efectul de depleție potasică al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de favorizare a retenției de potasiu al aliskirenului. Totuși, se preconizează că acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului seric poate fi potențat de alte medicamente asociate cu pierderea de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotropic (ACTH), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G, derivați ai acidului salicilic). Dimpotrivă, administrarea concomitentă a altor medicamente care influențează SRAA, AINS sau a altor substanțe care cresc concentrațiile serice de potasiu (de exemplu diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, heparină) poate conduce la creșterea concentrațiilor serice ale potasiului. Dacă se consideră necesară administrarea concomitentă cu o substanță care influențează concentrația serică de potasiu, se recomandă prudență. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente influențate de tulburări de kaliemie: Se recomandă monitorizarea periodică a kaliemiei în cazul administrării Sprimeo HCT cu medicamente influențate de tulburări de kaliemie (de exemplu glicozide digitale, antiaritmice).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic, și AINS neselective: Similare altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. AINS pot de asemenea reduce efectul antihipertensiv al hidroclorotiazidei.

La unii pacienți cu alterarea funcției renale (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskiren și hidroclorotiazida administrate concomitent cu AINS poate conduce la o deteriorare în și mai mare măsură a funcției renale, inclusiv la o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, la utilizarea Sprimeo HCT cu un AINS este necesară prudență, în special la pacienți vârstnici.

Alte antihipertensive: Efectul antihipertensiv al Sprimeo HCT poate fi intensificat prin utilizarea concomitentă de alte antihipertensive.

Informații suplimentare privind interacțiunile aliskirenului

Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Compuși care au fost investigați în studiile clinice farmacocinetice cu aliskiren includ acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrat, pioglitazonă, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat, digoxină, metformină, amlodipină, atorvastatină, cimetidină și hidroclorotiazidă. Nu au fost identificate interacțiuni relevante clinic. Drept urmare, nu este necesară ajustarea dozei pentru aliskiren sau aceste medicamente administrate concomitent.

Interacțiuni cu glicoproteina P: În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskirenului. În cadrul unui studiu clinic, rifampicina, care este un inductor al P-gp, a redus biodisponibilitatea aliskirenului cu aproximativ 50%. Alți inductori de P-gp (sunătoare) ar putea să scadă biodisponibilitatea aliskirenului. Deși acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatică. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

Inhibitori potenți ai P-gp: Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește C_{max} a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. La subiecții sănătoși, itraconazol (100 mg) crește ASC și C_{max} ale aliskirenului (150 mg) de 6,5, respectiv 5,8 ori. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă a aliskiren și a inhibitorilor potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Inhibitori moderați ai P-gp: Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) sau verapamil (240 mg) cu aliskiren (300 mg) a condus la o creștere cu 76%, respectiv 97% a ASC a aliskiren. Modificarea concentrațiilor plasmatică ale aliskiren în prezența ketoconazolului sau verapamilului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studii clinice controlate. Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol mărește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. De aceea, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu ketoconazol, verapamil sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi: Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%.

Inhibitori ai polipeptidei anionice organice transportoare (OATP): Studiile preclinice indică faptul că aliskirenul ar putea fi un substrat al polipeptidelor anionice organice transportoare. Prin urmare, există un potențial de interacțiuni între inhibitorii OATP și aliskiren când sunt administrați concomitent (vezi interacțiunea cu suc de grapefruit).

Suc de grapefruit: Consumul de suc de grapefruit împreună cu aliskiren a condus la o reducere a ASC și C_{max} ale aliskirenului. Administrarea concomitentă cu aliskiren 150 mg a condus la o reducere cu 61% a ASC a aliskirenului, iar administrarea concomitentă cu aliskiren 300 mg a condus la o reducere cu 38% a ASC a aliskirenului. Această reducere este probabil cauzată de o inhibare a captării aliskirenului mediată prin polipeptidul transportor al anionului organic de către suc de grapefruit la nivelul tractului gastro-intestinal. Ca urmare, din cauza riscului de eșec terapeutic, suc de grapefruit nu trebuie consumat împreună cu Sprimeo HCT.

Furosemid: Când aliskiren a fost administrat concomitent cu furosemidul, ASC și C_{max} ale furosemidului au scăzut cu 28%, respectiv, 49%. Prin urmare, se recomandă monitorizarea efectelor la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid pentru a evita eventuala utilizare subterapeutică în situațiile clinice de supraîncărcare lichidiană.

Warfarină: Nu au fost evaluate efectele aliskirenului asupra farmacocineticii warfarinei.

Interacțiuni cu alimentele: S-a demonstrat că mesele cu un conținut mare de lipide reduc considerabil absorbția aliskirenului.

Informații suplimentare privind interacțiunile hidroclorotiazidei

În cazul administrării concomitente, următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazide:

Litiu: Clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, prin urmare hidroclorotiazida poate spori riscul de toxicitate a litiului. Administrarea concomitentă de litiu și hidroclorotiazidă nu este recomandată. Dacă această asocieră se dovedește a fi absolut necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei pe durata utilizării concomitente.

Medicamente care pot induce torsada vârfulor: Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție când este asociată cu medicamente care ar putea induce torsada vârfulor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.

Medicamente care influențează concentrația plasmatică de sodiu: Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, cum sunt antidepressivă, antipsihoticele, antiepilepticele etc. Este necesară precauție în administrarea pe termen lung al acestor medicamente.

Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalina, adrenalina): Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele vasoconstrictoare, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.

Digoxina și alte glicozide digitale: Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidice pot să apară ca reacții adverse, favorizând declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitale.

Sărurile de calciu și vitamina D: Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, pot accentua creșterea concentrației plasmatice de calciu. Utilizarea concomitentă a diureticilor de tip tiazidic poate conduce la hipercalemie la pacienții cu predispoziție pentru hipercalemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.

Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente antidiabetice cu administrare orală): Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4). Metformina trebuie utilizată cu prudență datorită riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.

Blocante beta-adrenergice și diazoxid: Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, pot crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei: Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de sulfpirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Medicamente anticolinergice și alte medicamente care afectează motilitatea gastrică: Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent datorită unei scăderi a motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, cum este cisaprida, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.

Amantadina: Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.

Rășini schimbătoare de ioni: Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta poate conduce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, oscilația dozei de hidroclorotiazidă și a rășinii, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte sau 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.

Medicamente citotoxice: Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, complicațiilor de tipul metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.

Miorelaxante antidepolarizante: Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea miorelaxantelor antidepolarizante, cum sunt curarizantele.

Alcool etilic, barbiturice sau narcotice: Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au, de asemenea, un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducerea activității sistemului nervos central simpatic sau vasodilatare directă) poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică.

Metildopa: La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost rapoarte cazuri izolate de anemie hemolitică.

Substanțe de contrast iodate: În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la femeile gravide. Aliskiren nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra SRAA au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal în cazul utilizării în timpul celui de-al doilea și celui de-al treilea trimestru de sarcină. Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate afecta perfuzia feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum ar fi icter, tulburări de echilibru electrolitic și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea edemului gestațional, hipertensiunii arteriale gestaționale sau preeclampsiei, din cauza riscului de apariție a hipovolemiei și a hipoperfuziei placentare, fără a avea un efect benefic în cursul bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea hipertensiunii arteriale esențiale la femeile gravide, cu excepția rarelor situații în care nu poate fi utilizat un alt tratament.

Nu s-au realizat studii clinice specifice cu această combinație, prin urmare Sprimeo HCT nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină sau de către femeile care intenționează să rămână gravide și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3). Trebuie să se treacă la un tratament alternativ adecvat înainte de o sarcină planificată. Dacă se detectează sarcina în timpul tratamentului, administrarea Sprimeo HCT trebuie întreruptă cât mai curând posibil.

Alăptarea

Nu se știe dacă aliskiren se excretă în laptele matern la om. Aliskiren a fost secretat în laptele femelelor de șobolan care alăptau.

Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care conduc la o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui.

Utilizarea de Sprimeo HCT în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Sprimeo HCT este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Este puțin probabil ca Sprimeo HCT să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere că în timpul oricărui tratament antihipertensiv, ocazional poate apărea amețeală sau somnolență.

4.8 Reacții adverse

Combinația de aliskiren/hidroclorotiazidă

Siguranța Sprimeo HCT a fost evaluată în cadrul a 9 studii clinice la care au participat peste 3900 de pacienți, incluzând peste 700 de pacienți tratați pe o perioadă mai mare de 6 luni și 190 de pacienți tratați pe o perioadă mai mare de 1 an. Incidența reacțiilor adverse nu a prezentat nici o asociere cu sexul, vârsta, indicele masei corporale, rasa sau etnia. Tratamentul cu Sprimeo HCT a avut o incidență globală a reacțiilor adverse la doze de până la 300 mg/25 mg similară cu placebo. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și tranzitorii și doar rareori au necesitat întreruperea tratamentului. Cea mai frecventă reacție adversă la medicament observată la administrarea Sprimeo HCT este diareea. Reacțiile adverse la medicament raportate anterior în legătură cu componentele individuale ale Sprimeo HCT (aliskiren și hidroclorotiazidă) și enumerate în alineatele respective cu privire la componentele individuale pot apărea la administrarea Sprimeo HCT.

Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente:	Diaree
------------	--------

Diareea: Diareea este o reacție adversă la aliskiren dependentă de doză. În cadrul studiilor clinice controlate, incidența diareei la pacienții tratați cu Sprimeo HCT a fost de 1,3% în comparație cu 1,4% pentru pacienții tratați cu aliskiren sau 1,9% pentru pacienții tratați cu hidroclorotiazidă.

Kaliemia: În cadrul unui studiu clinic pe scară largă controlat cu placebo, efectele contrare ale aliskirenului (150 mg sau 300 mg) și hidroclorotiazidei (12,5 mg sau 25 mg) asupra kaliemiei s-au compensat aproape reciproc, la numeroși pacienți. La alți pacienți, un efect sau celălalt poate fi dominant. Determinările periodice ale kaliemiei în vederea detectării unui posibil dezechilibru electrolitic trebuie efectuate la intervale adecvate la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Informații suplimentare privind componentele individuale

Alte reacții adverse raportate anterior în cazul administrării uneia din componentele individuale pot apărea în timpul administrării Sprimeo HCT, chiar dacă nu au fost observate pe durata studiilor clinice.

Aliskiren

Tratamentul cu aliskiren la doze de până la 300 mg a avut ca rezultat o incidență globală a reacțiilor adverse similară cu placebo. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și tranzitorii și doar rareori au necesitat întreruperea tratamentului. Cea mai frecventă reacție adversă la medicament este diareea.

Reacțiile adverse la medicament ale aliskirenului sunt prezentate în tabelul de mai jos utilizându-se aceeași convenție ca cea descrisă mai sus pentru combinația fixă.

Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Amețeli
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Diaree
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Reacții de hipersensibilitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Erupții cutanate tranzitorii, reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv necroliză epidermică toxică (NET) și reacții la nivelul mucoasei bucale
Rare:	Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală acută, insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Edeme periferice
Investigații diagnostice	
Frecvente	Hiperkaliemie
Rare:	Concentrație scăzută a hemoglobinei, valoare scăzută a hematocritului
Rare:	Valori crescute ale creatininei sanguine

În timpul tratamentului cu aliskiren au apărut angioedemul și reacții de hipersensibilitate. În studiile clinice controlate, angioedemul și reacții de hipersensibilitate au apărut rar în timpul tratamentului cu aliskiren, în procente comparabile cu tratamentul cu placebo sau comparatori.

Au fost, de asemenea, raportate cazuri de angioedem sau simptome care sugerează existența unui angioedem (umflarea feței, buzelor, gâtului și/sau limbii) în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Unii dintre acești pacienți au avut antecedente de angioedem sau simptome care sugerau existența angioedemului, care, în unele cazuri, au fost asociate cu utilizarea altor medicamente despre care se cunoaște că pot determina apariția angioedemului, inclusiv blocați SRAA (inhibitori ECA sau BRA).

Reacțiile de hipersensibilitate au fost, de asemenea, raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață.

În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții de hipersensibilitate/angioedem (în special dificultăți ale respirației sau deglutiției, erupție cutanată tranzitorie, mâncărimi, urticarie sau umflarea feței, extremităților, ochilor, buzelor și/sau limbii, amețeli), pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Artralgia a fost raportată în cadrul experienței de după punerea pe piață. În unele cazuri, aceasta a apărut ca parte a unei reacții de hipersensibilitate.

Hemoglobina și hematocritul: S-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv, 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul datorită anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte substanțe care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, cum sunt IECA și BRA.

Kaliemia: Creșterile kaliemiei au fost observate la administrarea de aliskiren, iar acestea pot fi agravate prin utilizarea concomitentă a altor medicamente care acționează asupra SRAA sau AINS. Conform cu practica medicală standard, se recomandă determinarea periodică a funcției renale, inclusiv concentrațiile electroliților serici dacă administrarea concomitentă este considerată necesară. Asocierea de aliskiren cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4). De asemenea, s-au raportat edeme periferice, creșterea valorilor creatininei serice și reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv necroliză epidermică toxică (NET) și reacții la nivelul mucoasei bucale.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida a fost administrată extensiv timp de mulți ani, deseori în doze mai mari decât cele conținute de Sprimeo HCT. Au fost raportate următoarele reacții adverse la pacienții tratați numai cu tiazide diuretice, inclusiv hidroclorotiazida:

Tulburări hematologice și limfatice

Rare:	Trombocitopenia, uneori cu purpură
Foarte rare:	Agranulocitoză, supresia măduvei osoase, anemie hemolitică, leucopenie
Cu frecvență necunoscută:	Anemie aplastică

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare:	Hipersensibilitate
--------------	--------------------

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente:	Hipercalcemie
Frecvente:	Hiperuricemie, hipomagneziemie, hiponatremie
Rare:	Hipercalcemie, hiperglicemie, agravarea statusului metabolic al diabetului zaharat
Foarte rare:	Alcaloză hipocloremică

Tulburări psihice

Rare:	Depresie, tulburări de somn
-------	-----------------------------

Tulburări ale sistemului nervos

Rare:	Amețeală, cefalee, parestezie
-------	-------------------------------

Tulburări oculare

Rare:	Afectare vizuală
Cu frecvență necunoscută:	Glaucom acut cu unghi îngust

Tulburări cardiace

Rare:	Aritmii cardiace
-------	------------------

Tulburări vasculare

Frecvente:	Hipotensiune arterială ortostatică
------------	------------------------------------

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Cu frecvență necunoscută:	Probleme de respirație (inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
---------------------------	---

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente:	Scăderea apetitului alimentar, grețuri ușoare și vărsături
Rare:	Disconfort abdominal, constipație, diaree
Foarte rare:	Pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Rare:	Colestază intrahepatică, icter
-------	--------------------------------

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente:	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii
Rare:	Reacție de fotosensibilitate
Foarte rare:	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivarea afecțiunii cutanate lupus eritematos, vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică
Cu frecvență necunoscută:	Eritem multiform

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută: Spasme musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută: Disfuncție renală, insuficiență renală acută

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: Impotență

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cu frecvență necunoscută: Astenie, pirexie

Investigații diagnostice

Foarte frecvente: Creșteri ale concentrațiilor de colesterol și trigliceride
Rare: Glicozuria

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații privind tratamentul în cazul supradozajului cu Sprimeo HCT. Cea mai probabilă manifestare a supradozajului ar fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleția electrolitică (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și deshidratarea datorată diurezei excesive. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate cauza spasme musculare și/sau aritmii cardiace accentuate asociate utilizării concomitente de glicozide digitalice sau anumite medicamente antiaritmice. În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică, trebuie inițiat un tratament de susținere.

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul aliskirenului prin dializă a fost scăzut (< 2% din clearance-ul oral). Prin urmare, dializa nu este întotdeauna adecvată pentru a aborda terapeutic supradozajul cu aliskiren.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: combinații de inhibitori ai reninei (aliskiren) cu diuretice (hidroclorotiazidă), codul ATC: C09XA52

Sprimeo HCT asociază doi compuși antihipertensivi pentru a controla tensiunea arterială la pacienți cu hipertensiune arterială esențială: aliskirenul aparține clasei de inhibitori direcți ai reninei, iar hidroclorotiazida clasei de diuretice tiazidice. Asocierea acestor substanțe cu mecanisme de acțiune complementare asigură un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o mai mare măsură decât oricare din componente în monoterapie.

Aliskiren

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în administrare orală.

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRAA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și reducând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte substanțe care inhibă SRAA (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocați ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren reduce ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Reduceri similare s-au constatat când aliskiren a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale efectelor asupra ARP.

La pacienții hipertensivi, administrarea de aliskiren o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat reduceri dependente de doză atât ale tensiunii arteriale sistolice, cât și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de dozare de 24 de ore (menținând beneficiul în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. 85 până la 90% din efectul maxim de reducere a tensiunii arteriale s-a observat după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung (12 luni) și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie.

Sunt disponibile studii privind terapia combinată pentru aliskiren asociat cu diureticul hidroclorotiazidă, cu blocantul canalelor de calciu amlodipină și cu beta-blocantul atenolol. Aceste combinații au fost eficiente și bine tolerate.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu aliskiren au fost comparate cu tratamentul cu ramipril în cadrul unui studiu de non-inferioritate, cu durata de 9 luni, la 901 de pacienți vârstnici (≥ 65 ani) cu hipertensiune arterială sistolică esențială. Aliskiren 150 mg sau 300 mg pe zi sau ramipril 5 mg sau 10 mg pe zi au fost administrate timp de 36 de săptămâni împreună cu terapie suplimentară, opțională, cu hidroclorotiazidă (12,5 mg sau 25 mg) în săptămâna 12 și cu amlodipină (5 mg sau 10 mg) în săptămâna 22. În perioada de 12 săptămâni, monoterapia cu aliskiren a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 14,0/5,1 mmHg în comparație cu 11,6/3,6 mmHg pentru ramipril, conform cu faptul că aliskiren este non-inferior ramipril la dozele alese, iar diferențele dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică au fost statistice semnificative. Tolerabilitatea a fost comparabilă la ambele grupe de tratament, cu toate acestea, tusea a fost mai frecvent raportată la administrarea regimului de tratament cu ramipril decât la administrarea regimului de tratament cu aliskiren (14,2% față de 4,4%), în timp ce diareea a fost mai frecventă la administrarea regimului de tratament cu aliskiren decât la administrarea regimului de tratament cu ramipril (6,6% față de 5,0%).

În cadrul unui studiu cu durata de 8 săptămâni la 754 de pacienți hipertensivi vârstnici (≥ 65 ani) și foarte vârstnici (30% ≥ 75 ani), aliskiren administrat în doze de 75 mg, 150 mg și 300 mg a condus la o reducere superioară a tensiunii arteriale, semnificativă din punct de vedere statistic (atât sistolică, cât și diastolică) când este comparat cu placebo. Nu s-a detectat niciun efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale la administrarea de 300 mg aliskiren comparativ cu 150 mg aliskiren. Toate cele trei doze au fost bine tolerate atât la pacienții vârstnici, cât și la pacienții foarte vârstnici.

Nu au existat manifestări de hipotensiune arterială în urma primei doze și niciun efect asupra pulsului, la pacienții tratați în studii clinice controlate. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

În cadrul unui studiu cu durata de 36 de săptămâni, la 820 de pacienți cu disfuncție ischemică ventriculară stângă, nu au fost detectate modificări privind remodelarea ventriculară, evaluată, în principal, după volumul ventricular stâng, la administrarea aliskiren comparativ cu placebo suplimentar tratamentului de fond.

Ratele combinate de deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral și moarte subită resuscitată au fost similare la grupul cărui i s-a administrat aliskiren comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo. Cu toate acestea, la pacienții cărora li s-a administrat aliskiren, a existat o rată semnificativ mai mare de hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo.

Aliskiren a fost evaluat cu privire la beneficiile cardiovasculare și/sau renale în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, randomizat, care a inclus 8606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică (evidențiate prin proteinurie și/sau RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) cu sau fără boală cardiovasculară. La majoritatea pacienților, tensiunea arterială a fost inițial bine controlată. Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus din prezența complicațiilor cardiovasculare și renale.

În cadrul acestui studiu, aliskiren 300 mg a fost comparat cu placebo când a fost adăugat la tratamentul standard care a inclus fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor angiotensinei. Studiul a fost oprit prematur din cauza improbabilității ca pacienții să beneficieze în urma administrării de aliskiren. Rezultatele preliminare ale studiului au indicat un raport de risc pentru criteriul final principal de 1,09 în favoarea placebo (95% interval de încredere: 0,97, 1,22, bilateral p=0,17). În plus, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse grave la administrarea de aliskiren comparativ cu placebo pentru complicații renale (4,7% comparativ cu 3,3%), hiperkaliemie (36,9% comparativ cu 27,1%), hipotensiune arterială (18,4% comparativ cu 14,6%) și accident cerebral vascular (2,7% comparativ cu 2,0%). Incidența crescută a accidentului vascular cerebral non-letal a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

Hidroclorotiazidă

Locul de acțiune al diureticelor tiazidice este în principal tubul contort distal renal. S-a demonstrat că există un receptor cu mare afinitate în cortexul renal ca situs principal de legare pentru acțiunea diuretică a tiazidei și inhibarea transportului de NaCl în tubul contort distal. Tiazidele acționează prin inhibarea sistemului simport al Na⁺Cl⁻ prin competiție pentru situsul Cl⁻, afectând astfel mecanismele de reabsorbție electrolică: crescând în mod direct excreția de sodiu și clorură în proporții aproximativ egale și, în mod indirect, prin această acțiune diuretică, reducând volumul plasmatic, având drept consecință creșterea activității reninei plasmatice, a secreției de aldosteron și a pierderii de potasiu prin urină și o scădere a kaliemiei.

Aliskiren/hidroclorotiazidă

Peste 3900 de pacienți hipertensivi au fost tratați cu Sprimeo HCT o dată pe zi în cadrul studiilor clinice.

La pacienții hipertensivi, administrarea o dată pe zi de Sprimeo HCT a dus la reduceri dependente de doză atât ale tensiunii arteriale sistolice, cât și a celei diastolice, care au fost menținute pe parcursul întregului interval de dozare de 24 de ore. Efectul antihipertensiv se manifestă cu precădere în decurs de 1 săptămână, iar efectul maxim se observă, în general, în decurs de 4 săptămâni. Efectul de scădere al tensiunii arteriale s-a menținut pe parcursul tratamentului de lungă durată și nu a depins de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Efectul antihipertensiv al unei singure doze din asocieră s-a menținut timp de 24 de ore. După întreruperea tratamentului cu aliskiren (aliskiren cu sau fără tratament adjuvant cu hidroclorotiazidă), revenirea la tensiunea arterială de la momentul inițial a fost treptată (3-4 săptămâni) fără semne ale vreunui efect de rebound.

Spriemo HCT a fost cercetat în cadrul unui studiu controlat cu placebo la care au participat 2762 de pacienți hipertensivi cu tensiune arterială diastolică ≥ 95 mmHg și < 110 mmHg (tensiunea arterială medie de la momentul inițial fiind de 153,6/99,2 mmHg). În cadrul acestui studiu, Spriemo HCT în doze de la 150 mg/12,5 mg la 300 mg/25 mg a avut ca efect reduceri ale tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) dependente de doză cuprinse între 17,6/11,9 mmHg, respectiv, 21,2/14,3 mmHg, față de 7,5/6,9 mmHg cu placebo. Reducerile mai mari ale tensiunii arteriale în cazul acestor doze ale asocierii au fost, de asemenea, semnificativ mai mari decât în cazul dozelor respective de aliskiren și hidroclorotiazidă în monoterapie. Asocierea de aliskiren și hidroclorotiazidă a neutralizat creșterea reactivă a ARP cauzată de hidroclorotiazidă.

Atunci când a fost administrat la pacienții hipertensivi cu hipertensiune arterială marcată (tensiune arterială sistolică ≥ 160 mmHg și/sau tensiune arterială diastolică ≥ 100 mmHg), Spriemo HCT în doze de la 150 mg/12,5 mg la 300 mg/25 mg administrat fără creștere treptată față de monoterapie a demonstrat rate de control a tensiunii arteriale sistolice/diastolice semnificativ mai mari ($< 140/90$ mmHg) față de monoterapiile respective. În rândul acestei populații, Spriemo HCT 150 mg/12,5 mg - 300 mg/25 mg a dus la reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice dependente de doză cuprinse între 20,6/12,4 mmHg și 24,8/14,5 mmHg, care au fost semnificativ superioare monoterapiilor respective. Siguranța terapiei asociate a fost similară monoterapiilor respective indiferent de severitatea hipertensiunii arteriale sau de prezența sau absența riscului cardiovascular suplimentar. Hipotensiunea arterială și evenimentele adverse asociate au fost mai puțin frecvente în cazul tratamentului asociat, fără o incidență crescută la pacienții în vârstă.

În cadrul unui studiu la care au participat 880 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu aliskiren 300 mg, asocierea de aliskiren/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg a dus la reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/11,0 mmHg, care au fost semnificativ mai mari față de monoterapia cu aliskiren 300 mg. În cadrul unui studiu la care au participat 722 de pacienți randomizați care nu au răspuns în mod adecvat la tratamentul cu hidroclorotiazidă 25 mg, asocierea de aliskiren/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg a dus la reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 16,78/10,7 mmHg, care au fost semnificativ mai mari față de monoterapia cu hidroclorotiazidă 25 mg.

În cadrul unui alt studiu clinic, eficacitatea și siguranța Spriemo HCT au fost, de asemenea, evaluate în rândul a 489 de pacienți hipertensivi obezi care nu au răspuns la tratamentul cu hidroclorotiazidă 25 mg (tensiunea arterială sistolică/diastolică de la momentul inițial fiind 149,4/96,8 mmHg). În rândul acestei populații greu tratabile, Spriemo HCT a dus la o reducere a tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) de 15,8/11,9 mmHg în comparație cu 15,4/11,3 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă, 13,6/10,3 mmHg pentru amlodipină/hidroclorotiazidă și 8,6/7,9 mmHg pentru monoterapia cu hidroclorotiazidă, prezentând o siguranță similară cu cea a monoterapiilor cu hidroclorotiazidă.

În cadrul unui studiu la care au participat 183 de pacienți randomizați, cu hipertensiune arterială severă (tensiunea arterială diastolică medie în poziție așezat ≥ 105 și < 120 mmHg), s-a demonstrat că schema de tratament cu aliskiren, cu adăugarea opțională de hidroclorotiazidă 25 mg, este sigură și eficientă în reducerea tensiunii arteriale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Aliskiren

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide reduc $C_{\max}$ cu 85% și ASC cu 70%. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare și eliminare

Timul de înjumătățire plasmatică mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin fecale (recuperarea dozei radioactive orale = 91%). Aproximativ 1,4% din doza orală totală se metabolizează. Enzima responsabilă pentru această metabolizare este CYP3A4. După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Liniaritate

Expunerea la aliskiren a crescut puțin mai mult decât proporțional o dată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinse în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a condus la o creștere de ~2,3 și 2,6 ori a ASC, respectiv a $C_{\max}$. Nu au fost identificate mecanismele responsabile pentru devierea de la proporționalitatea dozei. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la nivelul locului de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Hidroclorotiazidă

Absorbție

Absorbția hidroclorotiazidei, după administrarea unei doze orale, este rapidă ($T_{\max}$ aproximativ 2 h). Creșterea ASC medie este liniară și proporțională cu doza, în intervalul terapeutic.

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele serice (40-70%), în special de albumina serică. Hidroclorotiazida se acumulează, de asemenea, în eritrocite, atingând o concentrație de aproximativ 3 ori mai mare decât cea plasmatică.

Metabolizare și eliminare

Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, nemodificată. Hidroclorotiazida este eliminată din plasma, cu un timp de înjumătățire mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei la modificarea dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină prin urină nemodificată. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

Aliskiren/hidroclorotiazidă

După administrarea orală a comprimatelor de Sprimeo HCT, timpul mediu până la atingerea concentrației plasmatice maxime este de până la 1 oră pentru aliskiren și de 2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Viteza și gradul de absorbție a Sprimeo HCT sunt echivalente cu biodisponibilitatea aliskirenului și hidroclorotiazidei când sunt administrate sub formă de monoterapii individuale. S-a observat un efect similar în cazul administrării împreună cu alimentele pentru Sprimeo HCT ca și pentru administrarea componentelor individuale în monoterapie.

Grupuri speciale de pacienți

S-a demonstrat că Sprimeo HCT este eficient ca tratament antihipertensiv administrat o dată pe zi pacienților adulți, indiferent de sex, vârstă, indicele masei corporale și etnie.

Farmacocinetica aliskirenului nu este afectată semnificativ la pacienții cu boală hepatică ușoară până la moderată. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de Sprimeo HCT la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă tratați cu Sprimeo HCT. Sprimeo HCT este contraindicat în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4). În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC. Sprimeo HCT este contraindicat la pacienții cu anurie sau insuficiență renală severă ($\text{RFG} < 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$), iar administrarea concomitentă a Sprimeo HCT cu BRA sau IECA este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează ședințe de hemodializă. Administrarea unei doze unice orale de 300 mg aliskiren a fost asociată cu modificări minore ale farmacocineticii aliskirenului (modificare a C_{max} de mai puțin de 1,2 ori; creștere a ASC de până la 1,6 ori) comparativ cu subiecții sănătoși. Durata hemodializei nu a modificat semnificativ farmacocinetica aliskirenului la pacienții cu BRST. Prin urmare, dacă administrarea aliskirenului la pacienți cu BRST cărora li se efectuează ședințe de hemodializă este considerată necesară, nu se justifică modificarea dozei. Cu toate acestea, utilizarea aliskirenului nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de Sprimeo HCT la pacienții vârstnici. Date limitate sugerează că *clearance*-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la pacienții hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși.

Nu sunt disponibile date farmacocinetice la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile farmacologice de siguranță cu aliskiren nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției nervos centrale, respiratorii sau cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritație locală sau efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului. Potențialul carcinogen a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu transgenic de 6 luni la șoarece. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecului înregistrate la șobolani la doza de 1500 mg/kg și zi nu au fost statistic semnificative. Aliskirenul s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen, toxicitate embriofetală sau teratogenitate. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și postnatală nu au fost afectate la șobolan.

Evaluările preclinice în sprijinul administrării de hidroclorotiazidă la om au inclus analize de genotoxicitate *in vitro* și studii de carcinogenitate și toxicitate reproductivă la rozătoare. Sunt disponibile date clinice aprofundate pentru hidroclorotiazidă, acestea fiind reflectate la punctele corespunzătoare.

Rezultatele observate în studii de toxicitate cu o durată de 2 și 13 săptămâni au fost în concordanță cu cele observate în prealabil în cazul monoterapiilor cu aliskiren sau hidroclorotiazidă. Nu s-au observat rezultate noi sau neprevăzute cu relevanță pentru utilizarea la om. S-a observat o vacuolizare celulară mărită a zonei glomerulare a glandelor suprarenale în timpul studiului de toxicitate de 13 săptămâni la șobolani. Rezultatul a fost observat la animale tratate cu hidroclorotiazidă, dar nu și la acele animale cărora li s-a administrat aliskiren în monoterapie sau substanță vehicul. Nu au existat dovezi că acest rezultat a fost intensificat în cazul asocierii aliskiren/hidroclorotiazidă, deoarece era vizibil doar cu o severitate minimă la toate animalele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Lactoză monohidrat
Amidon din grâu
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc

Filmul comprimatului:

Talc
Hipromeloză
Macrogol
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PA/Al/PVC – Al:

Ambalaje individuale care conțin 7, 14, 28, 30, 50 sau 56 comprimate.

Ambalaje colective care conțin 90, 98 sau 280 comprimate.

Blistere din PVC/policlorotrifluoroetilenă (PCTFE) – Al:

Ambalaje individuale care conțin 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 sau 98 comprimate.

Ambalaje individuale (blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate) care conțin 56 x 1 comprimate.

Ambalaje colective care conțin 280 comprimate.

Ambalaje colective (blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate) care conțin 98 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/061-080

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

23.06.2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență prezentat în modulul 1.8.1 al Autorizației de punere pe piață este implementat și funcțional înaintea și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajază să efectueze activitățile de farmacovigilență detaliate în Planul de farmacovigilență, conform cu PMR agreat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP).

Conform recomandărilor CHMP privind Sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, o versiune actualizată a PMR trebuie depusă

- când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- în decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- la cererea Agenției Europene a Medicamentului

• CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

Nu este cazul.

• OBLIGAȚII PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
DAPP va depune rezultatele finale și raportul studiului pentru faza activă de tratament din cadrul studiului ALTITUDE, când sunt disponibile.	31 iulie 2012
DAPP va depune un plan actualizat de management al riscului (PMR) care să descrie în mod adecvat toate aspectele legate de siguranță, activitățile de farmacovigilență și intervențiile menite să identifice, să caracterizeze, să prevină sau să reducă la minimum riscurile.	În termen de o lună de la Decizia Comisiei

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PLIANTĂ PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ CARE CONȚINE BLISTERE DIN PVC/PCTFE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
56 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/010	7 comprimate filmate
EU/1/11/683/011	14 comprimate filmate
EU/1/11/683/012	28 comprimate filmate
EU/1/11/683/013	30 comprimate filmate
EU/1/11/683/014	50 comprimate filmate
EU/1/11/683/015	56 comprimate filmate
EU/1/11/683/016	56 comprimate filmate (56x1; blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate)
EU/1/11/683/017	90 comprimate filmate
EU/1/11/683/018	98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PLIANTĂ PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ CARE CONȚINE BLISTERE DIN PA/Al/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE (PVC/PCTFE SAU PA/Al/PVC)

BLISTER (TIP CALENDAR) (PVC/PCTFE SAU PA/Al/PVC)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spriemo HCT 150 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PVC/PCTFE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 20 ambalaje, fiecare a câte 14 comprimate.
49 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CALE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/020

280 comprimate filmate (20x14)

EU/1/11/683/019

98 comprimate filmate (2x49; blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PA/Al/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 20 ambalaje, fiecare a câte 14 comprimate.
30 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 3 ambalaje, fiecare a câte 30 comprimate.
49 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/009	280 comprimate filmate (29x14)
EU/1/11/683/007	90 comprimate filmate (3x30)
EU/1/11/683/008	98 comprimate filmate (2x49)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PVC/PCTFE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

98 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.
280 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 20 ambalaje, fiecare a câte 14 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CALE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/019

98 comprimate filmate (2x49; blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate)

EU/1/11/683/020

280 comprimate filmate (20x14)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PA/Al/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

98 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.
280 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare a câte 14 comprimate.
90 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 3 cutii, fiecare a câte 30 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/008	98 comprimate filmate (2x49)
EU/1/11/683/009	280 comprimate filmate (29x14)
EU/1/11/683/007	90 comprimate filmate (3x30)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PLIANTĂ PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ CARE CONȚINE BLISTERE DIN PVC/PCTFE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
56 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/030	7 comprimate filmate
EU/1/11/683/031	14 comprimate filmate
EU/1/11/683/032	28 comprimate filmate
EU/1/11/683/033	30 comprimate filmate
EU/1/11/683/034	50 comprimate filmate
EU/1/11/683/035	56 comprimate filmate
EU/1/11/683/036	56 comprimate filmate (56x1; blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate)
EU/1/11/683/037	90 comprimate filmate
EU/1/11/683/038	98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PLIANTĂ PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ CARE CONȚINE BLISTERE DIN PA/Al/PVC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Spimeo HCT 150 mg/25 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE (PVC/PCTFE SAU PA/Al/PVC)

BLISTER (TIP CALENDAR) (PVC/PCTFE SAU PA/Al/PVC)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spriemo HCT 150 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PVC/PCTFE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 20 ambalaje, fiecare a câte 14 comprimate.
49 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CALE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/040

280 comprimate filmate (20x14)

EU/1/11/683/039

98 comprimate filmate (2x49; blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PA/Al/PVC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 20 ambalaje, fiecare a câte 14 comprimate.
30 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 3 ambalaje, fiecare a câte 30 comprimate.
49 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/029	280 comprimate filmate (29x14)
EU/1/11/683/027	90 comprimate filmate (3x30)
EU/1/11/683/028	98 comprimate filmate (2x49)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe baza de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PVC/PCTFE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

98 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.
280 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 20 ambalaje, fiecare a câte 14 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CALE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/039

98 comprimate filmate (2x49; blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate)

EU/1/11/683/040

280 comprimate filmate (20x14)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PA/Al/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

98 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.
280 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare a câte 14 comprimate.
90 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 3 cutii, fiecare a câte 30 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/028	98 comprimate filmate (2x49)
EU/1/11/683/029	280 comprimate filmate (29x14)
EU/1/11/683/027	90 comprimate filmate (3x30)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe baza de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PLIANTĂ PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ CARE CONȚINE BLISTERE DIN PVC/PCTFE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
56 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/050	7 comprimate filmate
EU/1/11/683/051	14 comprimate filmate
EU/1/11/683/052	28 comprimate filmate
EU/1/11/683/053	30 comprimate filmate
EU/1/11/683/054	50 comprimate filmate
EU/1/11/683/055	56 comprimate filmate
EU/1/11/683/056	56 comprimate filmate (56x1; blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate)
EU/1/11/683/057	90 comprimate filmate
EU/1/11/683/058	98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PLIANTĂ PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ CARE CONȚINE BLISTERE DIN PA/Al/PVC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE (PVC/PCTFE SAU PA/Al/PVC)

BLISTER (TIP CALENDAR) (PVC/PCTFE SAU PA/Al/PVC)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spriemo HCT 300 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PVC/PCTFE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 20 ambalaje, fiecare a câte 14 comprimate.
49 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CALE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/060

280 comprimate filmate (20x14)

EU/1/11/683/059

98 comprimate filmate (2x49; blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PA/Al/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 20 ambalaje, fiecare a câte 14 comprimate.
30 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 3 ambalaje, fiecare a câte 30 comprimate.
49 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/049	280 comprimate filmate (29x14)
EU/1/11/683/047	90 comprimate filmate (3x30)
EU/1/11/683/048	98 comprimate filmate (2x49)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PVC/PCTFE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

98 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.
280 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 20 ambalaje, fiecare a câte 14 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CALE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/059

98 comprimate filmate (2x49; blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate)

EU/1/11/683/060

280 comprimate filmate (20x14)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PA/Al/PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

98 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.
280 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare a câte 14 comprimate.
90 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 3 cutii, fiecare a câte 30 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/048	98 comprimate filmate (2x49)
EU/1/11/683/049	280 comprimate filmate (29x14)
EU/1/11/683/047	90 comprimate filmate (3x30)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe baza de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PLIANTĂ PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ CARE CONȚINE BLISTERE DIN PVC/PCTFE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
56 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/070	7 comprimate filmate
EU/1/11/683/071	14 comprimate filmate
EU/1/11/683/072	28 comprimate filmate
EU/1/11/683/073	30 comprimate filmate
EU/1/11/683/074	50 comprimate filmate
EU/1/11/683/075	56 comprimate filmate
EU/1/11/683/076	56 comprimate filmate (56x1; blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate)
EU/1/11/683/077	90 comprimate filmate
EU/1/11/683/078	98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PLIANTĂ PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ CARE CONȚINE BLISTERE DIN PA/Al/PVC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/061	7 comprimate filmate
EU/1/11/683/062	14 comprimate filmate
EU/1/11/683/063	28 comprimate filmate
EU/1/11/683/064	30 comprimate filmate
EU/1/11/683/065	50 comprimate filmate
EU/1/11/683/066	56 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE (PVC/PCTFE SAU PA/Al/PVC)

BLISTER (TIP CALENDAR) (PVC/PCTFE SAU PA/Al/PVC)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spriemo HCT 300 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PVC/PCTFE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 20 ambalaje, fiecare a câte 14 comprimate.
49 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CALE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/080

280 comprimate filmate (20x14)

EU/1/11/683/079

98 comprimate filmate (2x49; blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PA/Al/PVC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 20 ambalaje, fiecare a câte 14 comprimate.
30 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 3 ambalaje, fiecare a câte 30 comprimate.
49 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/069

280 comprimate filmate (29x14)

EU/1/11/683/067

90 comprimate filmate (3x30)

EU/1/11/683/068

98 comprimate filmate (2x49)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe baza de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PVC/PCTFE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

98 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.
280 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 20 ambalaje, fiecare a câte 14 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CALE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/079

98 comprimate filmate (2x49; blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate)

EU/1/11/683/080

280 comprimate filmate (20x14)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU) CARE CONȚINE BLISTERE DIN PA/Al/PVC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimate filmate
Aliskiren/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și amidon din grâu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

98 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 2 ambalaje, fiecare a câte 49 comprimate.
280 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare a câte 14 comprimate.
90 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 3 cutii, fiecare a câte 30 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/683/068	98 comprimate filmate (2x49)
EU/1/11/683/069	280 comprimate filmate (29x14)
EU/1/11/683/067	90 comprimate filmate (3x30)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimate filmate

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimate filmate

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimate filmate

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimate filmate

Aliskiren/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Sprimeo HCT și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Sprimeo HCT
3. Cum să utilizați Sprimeo HCT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sprimeo HCT
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE SPRIMEO HCT ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Comprimatele de Sprimeo HCT conțin două substanțe active, denumite aliskiren și hidroclorotiazidă. Ambele substanțe ajută la controlarea tensiunii arteriale ridicate (hipertensiune arterială).

Aliskiren este o substanță care aparține unei noi clase de medicamente numite inhibitori ai reninei. Aceștia reduc cantitatea de angiotensină II pe care o poate produce organismul. Angiotensina II determină constricția vaselor sanguine, ceea ce duce la creșterea tensiunii arteriale. Reducerea cantității de angiotensină II permite relaxarea vaselor sanguine; acest lucru duce la scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente numite diuretice tiazidice. Hidroclorotiazida crește diureza, scăzând, de asemenea, tensiunea arterială.

Tensiunea arterială mare sporește munca inimii și a arterelor. Dacă această situație continuă o perioadă îndelungată de timp, poate afecta vasele sanguine de la nivelul creierului, inimii și rinichilor și poate conduce la atac cerebral (accident vascular cerebral), insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau insuficiență renală. Reducerea tensiunii arteriale la un nivel normal diminuează riscul de a dezvolta aceste afecțiuni.

Sprimeo HCT este utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI SPRIMEO HCT

Nu utilizați Sprimeo HCT:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la aliskiren sau hidroclorotiazidă, la medicamente derivate din sulfonamidă (medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor toracice sau urinare) sau la oricare dintre celelalte componente ale Sprimeo HCT. Dacă presupuneți că puteți fi alergic(ă), nu utilizați Sprimeo HCT și cereți sfatul medicului dumneavoastră.
 - dacă ați prezentat următoarele forme de angioedem (dificultăți de respirație sau deglutiție sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii):
 - angioedem la administrarea de aliskiren.
 - angioedem ereditar.
 - angioedem cu cauză necunoscută.
 - dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este de preferat să se evite Sprimeo HCT și în primele luni de sarcină – vezi pct. Sarcina.)
 - dacă sunteți însărcinată între luna a treia și luna a noua.
 - dacă aveți probleme ale ficatului sau renale grave.
 - dacă nu puteți produce urină (anurie).
 - dacă concentrația de potasiu sau de sodiu din sânge este prea mică în ciuda tratamentului.
 - dacă concentrația de calciu din sânge este prea mare în ciuda tratamentului.
 - dacă aveți gută (cristale de acid uric în articulații).
 - dacă utilizați ciclosporină (un medicament utilizat în transplant pentru a preveni respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu poliartrită reumatoidă sau dermatită atopică), itraconazol (un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor fungice) sau chinidină (un medicament utilizat pentru a corecta ritmul cardiac).
 - dacă aveți diabet zaharat sau funcție renală afectată și urmați tratament cu oricare dintre următoarele clase de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.

Dacă oricare dintre cazurile de mai sus este valabil pentru dumneavoastră, nu utilizați Sprimeo HCT și discutați cu medicul dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați Sprimeo HCT

- dacă aveți funcția renală afectată, medicul dumneavoastră va evalua cu atenție dacă Sprimeo HCT este adecvat pentru dumneavoastră și poate dori să vă urmărească cu atenție.
 - dacă ați suferit un transplant renal.
 - dacă suferiți de probleme ale ficatului.
 - dacă suferiți de probleme cardiace.
 - dacă prezentați angioedem (dificultăți de respirație sau deglutiție sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii). Dacă se întâmplă acest lucru, încetați tratamentul cu Sprimeo HCT și contactați-l pe medicul dumneavoastră.
 - dacă aveți diabet zaharat (concentrații mari ale zahărului în sânge).
 - dacă aveți concentrații mari ale colesterolului sau trigliceridelor în sânge.
 - dacă suferiți de o boală numită lupus eritematos (denumită, de asemenea, „lupus” sau „LES”).
 - dacă suferiți de alergie sau astm bronșic.
 - dacă luați oricare dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate:
 - un „inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei”, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril etc.
- sau
- un „blocant al receptorilor angiotensinei II”, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc.
- dacă urmați un regim hiposodat.
 - dacă prezentați semne și simptome cum sunt senzație anormală de sete, uscăciune a gurii, stare generală de slăbiciune, somnolență, dureri sau crampe musculare, greață, vărsături sau ritm cardiac anormal de accelerat care ar putea indica un efect excesiv al hidroclorotiazidei (conținută în Sprimeo HCT).
 - dacă aveți reacții ale pielii, cum ar fi erupții cutanate tranzitorii după expunerea la soare.
 - dacă prezentați o scădere a acuității vizuale sau durere oculară. Acestea ar putea fi simptome ale creșterii presiunii la nivelul ochilor și pot apărea în câteva ore până la câteva săptămâni de la administrarea Sprimeo HCT, putând conduce la afectarea permanentă a vederii, dacă nu sunt tratate.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă oricare din cazurile de mai sus este valabil pentru dumneavoastră.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Sprimeo HCT nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă sunteți gravidă în peste 3 luni deoarece poate provoca efecte grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat în acest stadiu (vezi punctul „Sarcina”).

Nu se recomandă utilizarea Sprimeo HCT la copii și adolescenți cu vârstă de până la 18 ani.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Este deosebit de important să vă informați medicul dacă utilizați următoarele medicamente:

- litiu (un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie);
- medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente cu potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, substanțe care economisesc potasiul și heparină;
- medicamente care pot scădea concentrația de potasiu din sânge, cum sunt diureticele (comprimate pentru eliminarea apei), corticosteroizii, laxativele, carbenoxolonul, amfotericina sau penicilina G;
- medicamente care pot induce „torsada vârfurilor” (ritm neregulat al inimii), cum sunt antiaritmicele (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii) și unele antipsihotice;
- medicamente care pot scădea cantitatea de sodiu din sânge, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele (carbamazepină);
- medicamente folosite pentru ușurarea durerii sau inflamației, mai ales medicamente antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei (inhibitori Cox-2);
- medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale crescute, inclusiv metildopa;
- medicamente pentru creșterea tensiunii arteriale, cum sunt noradrenalină sau adrenalină;
- digoxină sau alte glicozide digitalice (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor cardiace);
- vitamina D și săruri de calciu;
- medicamente pentru tratarea diabetului zaharat (medicamente cu administrare orală, precum metformina sau insulina);
- medicamente care pot crește concentrațiile de zahăr din sânge, cum sunt beta blocantele sau diazoxida;
- medicamente pentru tratamentul gutei, cum este alopurinol;
- medicamente anticolinergice (medicamente folosite pentru tratarea unei serii de tulburări, precum crampe gastrointestinale, spasme ale vezicii urinare, astm, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca adjuvant pentru anestezie);
- amantadina (un medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson, folosită și pentru tratamentul sau prevenirea anumitor boli cauzate de viruși);
- colestiramină, colestipol sau alte rășini (substanțe folosite mai ales pentru tratarea concentrațiilor mari de grăsimi din sânge);
- medicamente citotoxice (folosite pentru tratamentul cancerului), cum sunt metotrexat sau ciclofosamidă;
- miorelaxante (medicamente utilizate pentru relaxarea mușchilor în timpul operațiilor);
- alcool, somnifere și anestezice (medicamente care permit pacienților să intre în operație și alte proceduri);
- substanțe de contrast cu iod (medicamente utilizate pentru examinări de imagistică);
- medicamente pentru tratamentul artritei.

Este posibil ca medicul să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție dacă utilizați unul dintre următoarele medicamente:

- furosemid, un medicament care aparține tipului cunoscut sub numele de diuretice sau comprimate pentru eliminarea apei, care este utilizat pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră.
- anumite medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor, cum sunt ketoconazol.
- verapamil, un medicament utilizat pentru a scădea tensiunea arterială, pentru a corecta ritmul cardiac sau pentru a trata angina pectorală.

Utilizarea Sprimeo HCT împreună cu alimente și băuturi

Trebuie să administrați Sprimeo HCT cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să utilizați Sprimeo HCT împreună cu suc de grapefruit.

Sarcina

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetați administrarea Sprimeo HCT înainte de a rămâne gravidă sau imediat ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să utilizați un alt medicament în loc de Sprimeo HCT. Sprimeo HCT nu este recomandat în timpul sarcinii și nu trebuie administrat când aveți peste 3 luni de sarcină, deoarece poate provoca efecte grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Informați-vă medicul dacă alăptați sau dacă sunteți pe punctul de a începe să alăptați. Sprimeo HCT nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Similar multor altor medicamente utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, acest medicament vă poate face să vă simțiți amețit(ă). Dacă prezentați acest simptom, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Sprimeo HCT

Sprimeo HCT conține lactoză (zahăr din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Sprimeo HCT conține amidon din grâu. Acesta poate fi utilizat de pacienții cu boală celiacă. Pacienții cu alergii la grâu (diferită de boala celiacă) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI SPRIMEO HCT

Utilizați întotdeauna Sprimeo HCT exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza uzuală de Sprimeo HCT este de un comprimat pe zi. Înghițiți comprimatul întreg cu puțină apă. Trebuie să administrați Sprimeo HCT cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să luați Sprimeo HCT împreună cu suc de grapefruit. Pe durata tratamentului, medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza în funcție de răspunsul tensiunii dumneavoastră arteriale.

Este posibil ca Sprimeo HCT să vă fi fost prescris dumneavoastră, deoarece tratamentul dumneavoastră anterior nu a reușit să scadă suficient tensiunea dumneavoastră arterială. În acest caz, medicul dumneavoastră vă va spune cum să treceți de la tratamentul respectiv la tratamentul cu Sprimeo HCT.

Dacă utilizați mai mult Sprimeo HCT decât trebuie

Dacă ați luat accidental prea multe comprimate de Sprimeo HCT, contactați imediat un medic. Puteți necesita îngrijire medicală.

Dacă uitați să utilizați Sprimeo HCT

Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, luați-o imediat ce vă amintiți, apoi luați doza următoare la ora obișnuită. Dacă se apropie ora la care luați doza următoare, trebuie să luați pur și simplu comprimatul următor la ora obișnuită. **Nu luați** o doză dublă (două comprimate odată) pentru a compensa comprimatul uitat.

Nu încetați utilizarea acestui medicament, chiar și în cazul în care vă simțiți bine (decât dacă medicul vă spune să procedați astfel).

Adesea, persoanele cu tensiune arterială mare nu observă niciun semn al acestei probleme. Mulți se simt absolut normal. Este foarte important să luați acest medicament exact așa cum vă spune medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate și a reduce riscul reacțiilor adverse. Prezentați-vă la vizitele medicale chiar dacă vă simțiți bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Sprimeo HCT poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Este posibil să trebuiască să întrerupeți tratamentul cu Sprimeo HCT.

Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice pentru pacienți tratați cu Sprimeo HCT au fost: Frecvente (afectează mai puțin de 1 din 10 pacienți):

- diaree.

Similar oricărei asocieri de două substanțe active, reacțiile adverse asociate fiecărei componente individuale nu pot fi excluse.

Aliskiren:

Frecvente (afectează mai puțin de 1 pacient din 10 pacienți):

- diaree
- dureri articulare (artralgie)
- concentrație crescută a potasiului în sânge
- amețeli.

Mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 pacient din 100 pacienți):

- erupții trecătoare la nivelul pielii (acestea pot fi, de asemenea, un semn al reacțiilor alergice sau angioedemului – vezi reacții adverse “Rare” de mai jos)
- tulburări renale, inclusiv insuficiență renală acută (cantitate de urină sever redusă)
- umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor (edeme periferice)
- reacții severe la nivelul pielii (necroză epidermică toxică și/sau reacții la nivelul mucoasei bucale – înroșirea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor și gurii, descumarea pielii, febră)
- tensiune arterială redusă.

Rare (afectează mai puțin de 1 din 1000 pacienți):

- reacții alergice (hipersensibilitate) and angioedem (simptome care includ dificultăți de respirație sau înghițire, erupții trecătoare la nivelul pielii, mâncărime, urticarie sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii, amețeli)
- valori crescute ale creatininei din sânge.

Hidroclorotiazidă:

Foarte frecvente (care afectează mai mult de 1 din 10 pacienți):

- concentrație scăzută de potasiu în sânge
- creșterea concentrațiilor de grăsimi din sânge.

Frecvente (care afectează mai puțin de 1 din 10 pacienți):

- concentrații crescute de acid uric în sânge
- concentrații scăzute de magneziu din sânge
- concentrații scăzute de sodiu din sânge
- amețeli, leșin la ridicarea în picioare
- scăderea apetitului pentru alimente
- greață și vărsături
- erupții cutanate tranzitorii cu mâncărime și alte tipuri de erupții cutanate tranzitorii
- incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție.

Rare (care afectează mai puțin de 1 din 1000 de pacienți):

- număr mic de plachete în sânge (uneori cu sângerare sau învințire sub piele)
- concentrație crescută de calciu în sânge
- concentrație crescută de zahăr în sânge
- agravarea statusului metabolismului în cadrul diabetului zaharat
- stare de tristețe (depresie)
- tulburări de somn
- amețeli
- cefalee
- furnicături sau amorțeală
- tulburări oculare
- ritm neregulat al inimii
- disconfort la nivelul stomacului
- constipație
- diaree
- tulburări ale ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor
- sensibilitate crescută a pielii la expunere la soare
- prezența de zahăr în urină.

Foarte rare (care afectează mai puțin 1 din 10000 de pacienți):

- febră, durere de gât sau ulcerații bucale, infecții mai frecvente (absența sau număr scăzut al globulelor albe în sânge)
- piele palidă, oboseală, respirație întretăiată, urină închisă la culoare (anemie hemolitică)
- erupții cutanate tranzitorii, mâncărime, afte, dificultate la respirare sau umflare, amețeli (reacții de hipersensibilitate)
- confuzie, oboseală, spasme musculare și spasme, respirație rapidă (alcaloză hipocloremică)
- dificultate la respirare cu febră, tuse, respirație șuierătoare, dispnee (detresă respiratorie, inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
- durere severă în partea superioară a stomacului (pancreatită)

- erupție cutanată facială, dureri la nivelul articulațiilor, tulburare musculară, febră (lupus eritematos)
- inflamarea vaselor sanguine cu simptome, cum sunt erupție cutanată tranzitorie, pete roșu-purpurii, febră (vasculită)
- afecțiuni gravă a pielii care conduce la erupții cutanate tranzitorii, înroșirea pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau cavității bucale, descumarea epidermei, febră (necroliză epidermică toxică).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- slăbiciune
- învinetire și infecții frecvente (anemie aplastică)
- scăderea acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor cauzate de presiunea ridicată (semne posibile ale glaucomului acut cu unghi îngust)
- boală cutanată severă care conduce la apariția erupției tranzitorii la nivelul pielii, piele de culoare roșie, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumarea pielii, febră (eritem multiform)
- spasm muscular
- volum de urină scăzut sever (semne posibile ale unei tulburări renale sau insuficiență renală), slăbiciune (astenie)
- febră.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ SPRIMEO HCT

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Sprimeo HCT după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Sprimeo HCT

- Fiecare comprimat filmat Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă. Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, crospovidonă, lactoză monohidrat, amidon din grâu, povidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, talc, hipromeloză, macrogol, dioxid de titan (E171).
- Fiecare comprimat filmat Sprimeo HCT 150 mg/25 mg conține 150 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă. Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, crospovidonă, lactoză monohidrat, amidon din grâu, povidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, talc, hipromeloză, macrogol, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172).
- Fiecare comprimat filmat Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 12,5 mg hidroclorotiazidă. Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, crospovidonă, lactoză monohidrat, amidon din grâu, povidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, talc, hipromeloză, macrogol, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fier (E172), oxid negru de fer (E172).
- Fiecare comprimat filmat Sprimeo HCT 300 mg/25 mg conține 300 mg aliskiren (sub formă de hemifumarat) și 25 mg hidroclorotiazidă. Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, crospovidonă, lactoză monohidrat, amidon din grâu, povidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, talc, hipromeloză, macrogol, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172).

Cum arată Sprimeo HCT și conținutul ambalajului

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, de culoare albă, inscripționate cu „LCI” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, de culoare galben pal, inscripționate cu „CLL” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, de culoare alb violet, inscripționate cu „CVT” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg sunt comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, de culoare galben deschis, inscripționate cu „CVV” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă.

Sprimeo HCT este disponibil în ambalaje care conțin 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 sau 98 comprimate. Cutiile conținând 90 (3x30), 98 (2x49) sau 280 (20x14) comprimate sunt ambalaje colective.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>