

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Pomocné látky: Jedna tableta obsahuje lactosum monohydricum 25 mg a pšeničný škrob 24,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá, bikonvexní, oválná potahovaná tableta s potiskem "LCT" na jedné straně a "NVR" na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze dospělých.

Sprimeo HCT je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven po samotném aliskirenu nebo samotném hydrochlorothiazidu.

Sprimeo HCT je indikován jako substituční léčba u pacientů s adekvátně upraveným krevním tlakem po aliskirenu a hydrochlorothiazidu, podávaných souběžně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka přípravku Sprimeo HCT je jedna tableta denně. Sprimeo HCT by měl být užíván jednou denně s malým množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejnou dobu. Grapefruitová šťáva by neměla být podávána současně se Sprimeo HCT.

Antihypertenzní účinek se většinou projeví během 1 týdne a maximálního účinku je dosaženo obvykle za 4 týdny.

Dávkování u pacientů s nedostatečně upraveným krevním tlakem monoterapií aliskirenem nebo hydrochlorothiazidem

Před změnou na fixní kombinaci je možné doporučit individuální titraci dávky každé ze dvou komponent. Jestliže je to klinicky vhodné, je možné uvažovat o přímé změně z monoterapie na fixní kombinaci.

Sprimeo HCT 150 mg /12,5 mg může být podáván pacientům, u kterých není krevní tlak adekvátně korigován samotným aliskirenem 150 mg nebo hydrochlorothiazidem 12,5 mg.

Jestliže po 2-4 týdnech léčby není krevní tlak upraven, může být dávka titrována až do maximální dávky přípravku Sprimeo HCT 300 mg/25 mg jednou denně. Dávkování by mělo být individualizováno a upraveno podle klinické odpovědi pacienta.

Dávkování při substituční léčbě

U pacientů, kteří užívají tablety aliskirenu a hydrochlorothiazidu separátně, je možné s výhodou přejít na fixní kombinaci přípravku Sprimeo HCT, který obsahuje stejné dávky jednotlivých léčivých látek.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 5.2). S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Sprimeo HCT kontraindikován u pacientů s anurií a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (hodnota glomerulární filtrace (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Současné podání Sprimeo HCT s blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) nebo inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava počáteční dávky (viz bod 5.2). Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

Starší pacienti (nad 65 let)

Doporučená počáteční dávka aliskirenu u starších pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

Děti

Podávání přípravku Sprimeo HCT dětem a mladistvým do 18 let se vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1) nebo na jiné látky sulfoamidových derivátů.
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Dědičný nebo idiopaticky angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Anurie.
- Závažná porucha funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Refrakterní hypokalémie, hyponatrémie, hyperkalcémie a symptomatická hyperurikémie.
- Závažná porucha funkce jater.
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itraconazolem, dvěma silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), a jinými účinnými P-gp inhibitory (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, mozková mrtvice, hyperkalémie a změny funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron kombinací aliskirenu s inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin II (ARB) se proto nedoporučuje.

Užití aliskirenu v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3).

Srdeční selhání

Aliskiren má být užíván s opatrností u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním (New York Heart Association (NYHA) funkční třída III-IV). Kvůli omezeným datům o účinnosti a bezpečnosti by měl být Sprimeo HCT používán opatrně u pacientů se srdečním selháním.

Angioedém

U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka), stejně tak jako u jiných látek, které ovlivňují renin-angiotenzinový systém.

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru)(viz bod 4.8).

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytne angioedém, měla by být léčba přípravkem Sprimeo HCT okamžitě ukončena a zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, měl by být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí tekutin

U pacientů s deplecí sodíku a/nebo u pacientů s hypovolémií, jako například pacienti dostávající vysoké dávky diuretik, se může vyskytnout symptomatická hypotenze po zahájení léčby přípravkem Sprimeo HCT. Sprimeo HCT by měl být užíván pouze po úpravě hladiny sodíku a/nebo hypovolémie.

Nerovnováha elektrolytů

Léčba přípravkem Sprimeo HCT by měla být zahájena pouze po úpravě hypokalémie a hypomagnesémie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalémie nebo zhoršit již existující hypokalémii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenálním (kardiogenním) poškozením ledvin, by měla být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalémie, má být podávání přípravku Sprimeo HCT přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku. Ačkoli se při užívání thiazidových diuretik může objevit hypokalémie, může souběžné podávání aliskirenu snížit hypokalémii vyvolanou diuretiky. Riziko hypokalémie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů a pacientů se souběžnou léčbou kortikosteroidy nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH) (viz body 4.5 a 4.8).

Naopak, po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Užití aliskirenu v kombinaci s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.3, 4.5 a 4.8).

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatrémie a hypochlorémické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatrémii. Byla pozorována hyponatrémie doprovázená neurologickými příznaky (nevolnost, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem by měla být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatrémie. V případě závažné nebo rychlé hyponatrémie, vyvíjející se během léčby přípravkem Sprimeo HCT, by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natrémie.

Nebylo prokázáno, že by Sprimeo HCT snižoval nebo předcházel hyponatrémii vyvolané diuretiky. Deficit chloridu je zpravidla mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Sprimeo HCT má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítných tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Porucha funkce ledvin a jejich transplantace

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotemii. Při léčbě přípravkem Sprimeo HCT je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů včetně draslíku, kreatininu a kyseliny močové. Přípravek Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo anurií (viz bod 4.3).

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) není nutná úprava dávkování.

U pacientů, kteří v nedávné době podstoupili transplantaci ledvin, nejsou zkušenosti s podáváním přípravku Sprimeo HCT.

Opatrnosti je zapotřebí, stejně tak jako u jiných látek ovlivňujících renin-angiotenzinový systém, pokud je aliskiren podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolémie (např. v důsledku ztráty krve, závažného nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. Současné podání aliskirenu s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²). V postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem by měla být okamžitě ukončena.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivním onemocněním jater by měly být thiazidy podávány opatrně, protože menší změny v rovnováze tekutin nebo elektrolytů mohou vyvolat jaterní kóma. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava počáteční dávky. Nejsou dostupné žádné údaje o použití přípravku Sprimeo HCT u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Sprimeo HCT kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2).

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou s přípravkem Sprimeo HCT klinické zkušenosti.

Středně silné inhibitory P-gp

Souběžné užívání aliskirenu 300 mg s ketokonazolem 200 mg nebo verapamilem 240 mg vedlo ke zvýšení AUC aliskirenu o 76%, respektive 97%. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván se středně silnými inhibitory, jako je ketokonazol nebo verapamil (viz bod 4.5).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako s jinými vasodilátatory je u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně, nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyotaptií indikována zvláštní opatrnost.

Stenóza renální arterie a renovaskulární hypertenze

Data z kontrolované klinické studie o podávání přípravku Sprimeo HCT pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny nejsou dostupná. Přesto, stejně jako u jiných látek ovlivňujících renin-angiotenzinový systém, existuje zvýšené riziko závažné hypotenze a renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. U těchto pacientů je zapotřebí opatrnosti. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba má být ukončena.

Systémový lupus erythematodes

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematodes.

Metabolické a endokrinní účinky

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu a triacylglycerolů a kyseliny močové. U pacientů s diabetem může být nutná úprava dávkování insulinu nebo perorálních antidiabetik. Současné podání Sprimeo HCT s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus (viz bod 4.3).

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Sprimeo HCT kontraindikován u symptomatické hyperurikémie (viz bod 4.3). Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikémii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Sprimeo HCT má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítných tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby přípravkem Sprimeo HCT objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, je spojován s charakteristickou reakcí vedoucí k akutní přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Mezi příznaky patří akutní nástup snížené ostrosti zraku nebo bolest očí nastupující obvykle během několika hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčbou je co nejrychlejší zastavení léčby hydrochlorothiazidem. Pokud nitrooční tlak zůstává nekontrolovatelný, je třeba zvážit rychlou lékařskou nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou být dřívější alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

Obecně

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Sprimeo HCT ukončena.

Obdobně jako s jakoukoli antihypertenzní látkou by mohlo nepřiměřené snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo ischemickou chorobou srdeční mít za následek infarkt myokardu nebo mozkovou mrtvici.

Hypersenzitivní reakce na hydrochlorothiazid se může u pacientů vyskytnout, ale její výskyt je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi a astmatem.

Pomocné látky

Sprimeo HCT obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, s Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

Sprimeo HCT obsahuje pšeničný škrob. Vhodný pro pacienty s celiakií. Pacienti s alergií na pšenici by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace o interakcích přípravku Sprimeo HCT

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu sérového draslíku: Draslík-depleční účinek hydrochlorothiazidu je zmírněn draslík-šetřícím účinkem aliskirenu. Avšak tento očekávaný účinek hydrochlorothiazidu na draslík v séru by mohl být potencován jinými léčivými přípravky doprovázenými ztrátou draslíku a hypokalémií (např. jiná kaliumuretická diuretika, kortikosteroidy, laxativa, adrenokortikotropní hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, G penicilin, deriváty kyseliny salicylové). Naopak, současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík nebo heparin), může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchou koncentrace draslíku v séru: Pokud je Sprimeo HCT podáván souběžně s léčivými přípravky, které jsou ovlivněny koncentrací draslíku v séru (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se periodické monitorování hladiny draslíku v séru.

Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina, neselektivní NSAID: Stejně jako jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. NSAID mohou také oslabit účinek diuretik a antihypertenzní aktivitu hydrochlorothiazidu.

U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren a hydrochlorothiazid podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání Sprimeo HCT s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

Jiné antihypertenzní látky: Antihypertenzní účinek přípravku Sprimeo HCT může být zvýšen souběžným podáváním jiných antihypertenzních látek.

Další informace o interakcích aliskirenu

Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích s aliskirenem, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrát, pioglitazon, alopurinol, isosorbid-mononitrát, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin a hydrochlorothiazid. Nebyly nalezeny žádné klinicky významné interakce. Výsledkem je, že není nutná úprava dávkování aliskirenu nebo těchto souběžně podávaných léčivých přípravků.

Interakce P-glykoproteinu: V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) shledán jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu. Rifampicin, který je induktorem P-gp, snižoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu přibližně o 50%. Jiné induktory P-gp (třezalka tečkovaná) mohou snížit biologickou dostupnost aliskirenu. Ačkoli toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a P-gp inhibitory mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou inhibitory P-gp více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

Silné inhibitory P-gp: Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávce aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu C_{\max} přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a C_{\max} 5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

Středně silné inhibitory P-gp: Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76%, respektive 97% zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích shledán jako dobře tolerovaný. Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižují exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

Substráty P-gp nebo slabé inhibitory: Nebyly pozorovány závažné interakce s atenololem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a C_{\max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50%.

Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP): Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz interakce s grapefruitovou šťávou).

Grapefruitová šťáva: Podání grapefruitové šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a C_{max} aliskirenu. Při současném podání s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61% a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38%. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že grapefruitová šťáva inhibuje polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být grapefruitová šťáva podávána současně s Sprimeo HCT.

Furosemid: Pokud byl aliskiren podáván souběžně s furosemidem, byly AUC a C_{max} furosemidu sníženy o 28% a 49%. Z tohoto důvodu se doporučuje při zahájení léčby a úpravě dávek furosemidu monitorovat jeho účinky, aby se u klinických stavů s nadměrnou objemovou zátěží zabránilo možnému relativnímu poddávkování.

Warfarin: Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

Interakce s potravou: Strava s vysokým obsahem tuku podstatně snížila absorpci aliskirenu.

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu

Při souběžné aplikaci následujících léčivých přípravků s thiazidovými diuretiky může dojít k interakci:

Lithium: Renální clearance lithia je thiazidy snížena, proto může hydrochlorothiazid zvyšovat riziko toxicity lithia. Souběžné podávání lithia a hydrochlorothiazidu se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace nezbytná, doporučuje se během souběžného podávání pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes: Vzhledem k riziku hypokalémie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností se současným podáváním léčivých přípravků, které mohou vyvolat *torsades de pointes*, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik.

Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku: Hyponatrémické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků.

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin, adrenalin): Hydrochlorothiazid může snížit účinky vazopresorických aminů jako je noradrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití.

Digoxin a jiné digitalisové glykosidy: Thiazidy indukovaná hypokalémie či hypomagnesémie se mohou objevit jako nežádoucí účinky zvyšující výskyt srdečních arytmií způsobených digitalisem.

Vitamin D a soli vápníku: Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcémii u pacientů se sklonem k hyperkalcémii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.

Antidiabetika (např. inzulin a perorální antidiabetika): Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná (viz bod 4.4). Metformin by měl být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem.

Betablokátory a diazoxid: Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykémie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.

Léčivé přípravky používané k léčbě dny: Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Zvýšení dávky probenecidu a sulfapyrazonu může být též zapotřebí. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu.

Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku: Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se předpokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.

Amantadin: Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Iontoměničce: Absorpce thiazidových diuretik, zahrnujících hydrochlorothiazid, je snížena cholestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a pryskyřice tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání pryskyřic, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.

Cytotoxické látky: Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

Nedepolarizující periferní myorelaxancia: Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek periferních myorelaxancií jako jsou deriváty kurare.

Alkohol, barbituráty nebo narkotika: Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilatací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.

Metyldopa: Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie vyskytující se při současném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy.

Jodové kontrastní látky: V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nebyl aliskiren teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na RAAS však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců, pokud byly užívány během druhého a třetího trimestru. K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit fetoplacentární perfúzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie s ohledem na riziko snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúze bez příznivého vlivu na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy není možné použít jinou léčbu.

S touto kombinací nebyly provedeny žádné specifické klinické studie, proto by Sprimeo HCT neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3). Alternativní, vhodná změna léčby by měla být provedena v předstihu před plánovaným těhotenstvím. Jestliže dojde během léčby k otěhotnění, měla by být léčba přípravkem Sprimeo HCT co nejdříve ukončena.

Kojení

Není známo, zda je aliskiren vylučován do mateřského mléka. Aliskiren byl vylučován do mléka kojících potkanů.

Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka.

Používání přípravku Sprimeo HCT během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Sprimeo HCT používán během kojení, dávky by měly být co možná nejnižší.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Je nepravděpodobné, že by Sprimeo HCT ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se však musí myslet na to, že při léčbě antihypertenzivy se mohou někdy objevit závratě nebo ospalost.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid

Bezpečnost přípravku Sprimeo HCT byla hodnocena v 9 klinických studiích u více než 3 900 pacientů, zahrnujících 700 pacientů léčených déle než 6 měsíců a 190 pacientů léčených déle než 1 rok. Incidence nežádoucích účinků neukázala souvislost s pohlavím, věkem, tělesnou hmotností (BMI), rasou nebo etnickou příslušností. Léčba přípravkem Sprimeo HCT měla celkovou incidenci nežádoucích účinků až do dávky 300 mg/25 mg podobnou placebo. Nežádoucí účinky byly obecně mírné a přechodné povahy a pouze vzácně vyžadovaly přerušování léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným u přípravku Sprimeo HCT je průjem. Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku Sprimeo HCT (aliskiren a hydrochlorothiazid) a uvedené v příslušných odstavcích u jednotlivých složek se mohou objevit též u přípravku Sprimeo HCT.

Níže uvedená frekvence nežádoucích účinků je definována podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Průjem

Průjem: Průjem je nežádoucí účinek závislý na dávce aliskirenu. V kontrolovaných klinických studiích byla incidence průjmu u pacientů léčených přípravkem Sprimeo HCT 1,3% ve srovnání s 1,4% u pacientů léčených aliskirenem nebo 1,9% u pacientů léčených hydrochlorothiazidem.

Sérový draslík: Ve velkých, placebem kontrolovaných studiích se opačné účinky aliskirenu (150 mg nebo 300 mg) a hydrochlorothiazidu (12,5 mg nebo 25 mg) na draslík séra u mnoha pacientů vzájemně téměř vyrovnávaly. U jiných pacientů může být jeden nebo druhý efekt dominantní. U rizikových pacientů by mělo být v daných intervalech prováděno pravidelné stanovení hladin draslíku v séru, aby se zjistila případná elektrolytová nerovnováha (viz body 4.4 a 4.5).

Další informace o jednotlivých složkách

Další nežádoucí účinky, hlášené dříve pro jednu individuální složku, se mohou vyskytnout s přípravkem Sprimeo HCT, přestože v klinických studiích nebyly pozorovány.

Aliskiren

Léčba Aliskirenem až do dávky 300 mg měla za následek celkový výskyt nežádoucích účinků podobný placebu. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné povahy a pouze vzácně vyžadovaly vysazení léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem.

Znamé nežádoucí účinky aliskirenu jsou uvedeny v tabulce níže se stejnou konvencí, jaká byla dříve popsána u fixní kombinace.

Poruchy nervového systému	
Časté:	Závratě
Cévní poruchy	
Méně časté:	Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Průjem
Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Reakce z přecitlivělosti
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté:	Vyrážka, závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a reakci sliznice úst
Vzácné:	Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté:	Arthralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté:	Akutní renální selhání, porucha funkce ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Periferní edém
Vyšetření	
Časté:	Hyperkalémie
Vzácné:	Pokles hemoglobinu, snížený hematokrit
Vzácné:	Zvýšení krevního kreatininu

Během léčby aliskirenem se vyskytly angioedém a reakce z přecitlivělosti. V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a reakce z přecitlivělosti během léčby aliskirenem objevily vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly taktéž zaznamenány v postmarketingovém sledování. Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (ACE inhibitory nebo ARB).

Reakce z přecitlivělosti byly též hlášeny po uvedení na trh.

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčujícího reakci z přecitlivělosti/angioedému (zvláště potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Arthralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

Hemoglobin a hematokrit: Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anémie. Tento účinek je možné vidět také u jiných látek působících na renin-angiotenzinový systém, např. u ACEI a ARB.

Sérový draslík: Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4). Byly také hlášeny případy periferního edému, vzestup kreatininu v krvi a závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a reakcí sliznice úst.

Přípavek již není registrován

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid byl značně předepisován mnoho let, často ve vyšších dávkách než jsou obsaženy v přípravku Sprimeo HCT. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených samotnými thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu:

Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné:	Trombocytopenie, občas s purpurou
Velmi vzácné:	Agranulocytóza, útlum kostní dřeně, hemolytická anémie, leukopenie
Není známo:	Aplastická anémie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné:	Přecitlivělost
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Hypokalémie
Časté:	Hyperurikémie, hypomagnesémie, hyponatrémie
Vzácné:	Hyperkalcémie, hyperglykémie, zhoršení metabolického stavu diabetiků
Velmi vzácné:	Hypochlorémická alkalóza
Psychiatrické poruchy	
Vzácné:	Deprese, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Vzácné:	Závratě, boelsti hlavy, parestesie
Poruchy oka	
Vzácné:	Poruchy zraku
Není známo:	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem
Srdeční poruchy	
Vzácné:	Srdeční arytmie
Cevní poruchy	
Časté:	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi vzácné:	Respirační nedostatečnost (včetně pneumonitidy a plicního edému)
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Snížená chuť k jídlu, mírná nevolnost a zvracení
Vzácné:	Abdominální dyskomfort, zácpa, průjem
Velmi vzácné:	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné:	Intrahepatální cholestáza, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté:	Kopřivka a další formy vyrážky
Vzácné:	Reakce fotosenzitivity
Velmi vzácné:	Kožní reakce podobné lupusu erythematodes, reaktivace kožního lupusu erythematodes, nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza
Není známo:	Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Není známo:	Svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo:	Dysfunkce ledvin, akutní renální selhání
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	Impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Není známo:	Astenie, horečka
Vyšetření	
Velmi časté:	Zvýšení cholesterolu a triacylglycerolů
Vzácné:	Glykosurie

4.9 Předávkování

Při léčbě přípravkem Sprimeo HCT nejsou dostupné informace o předávkování. Nejpravděpodobnějším projevem předávkování by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem aliskirenu.

Předávkování hydrochlorothiazidem je doprovázeno deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratací vyplývající z nadměrné diurézy. Nejčastějšími projevy a příznaky předávkování je nauzea a ospalost. Hypokalémie může mít za následek svalové spazmy a/nebo akcentované srdeční arytmie související se souběžným užíváním digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmických léčivých přípravků. Při výskytu symptomatické hypotenze musí být zahájena podporná léčba.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká (<2 % perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitor reninu (aliskiren) v kombinaci s diuretiky (hydrochlorothiazid), ATC kód: C09XA52

Sprimeo HCT kombinuje dvě antihypertenzní látky, které korigují krevní tlak u pacientů s esenciální hypertenzí. Aliskiren patří do skupiny přímých inhibitorů reninu a hydrochlorothiazid do skupiny thiazidových diuretik. Kombinace těchto látek s komplementárními mechanismy účinku poskytuje aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak více než každá látka samostatně.

Aliskiren

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Inhibicí reninu inhibuje aliskiren RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I a snižuje hladiny angiotenzinu I a angiotenzinu II. Zatímco ostatní látky, které inhibují RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení plazmatické reninové aktivity (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80%. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními látkami. Klinický význam účinků na PRA není v současné době znám.

U pacientů s hypertenzí aliskiren podaný jednou denně v dávce 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (s výhodou i v časných ranních hodinách) s průměrnou hodnotou T/P ratio (trough to peak ratio - poměr mezi účinkem léku na konci dávkovacího intervalu a účinkem maximálním) pro diastolický tlak až k 98% pro dávku 300 mg. 85 až 90% z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie (12 měsíců) a bylo nezávislé na věku, pohlaví, BMI a etnické příslušnosti.

Studie s kombinovanou terapií jsou dostupné pro aliskiren přidaný k diuretiku hydrochlorothiazidu, blokátoru kalciových kanálů amlodipinu a beta blokátoru atenololu. Tyto kombinace byly účinné a dobře tolerované.

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnávána s terapií ramipilem v 9-měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů (≥ 65 let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren 150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přídatnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdnu 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdnu 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferioritou aliskirenu vůči ramiprilu ve zvoleném dávkování, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášenlivost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramipilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8-týdenní studii u 754 hypertenzních starších pacientů (≥ 65 let) a velmi starých osob (30 % ≥ 75 let) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytoval statisticky významné superiority snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku nebo PKA.

V 36-měsíční studii u 820 subjektů s ischemickou dysfunkcí levé komory nebyly u aliskirenu v porovnání s placebem při současné standardní terapii pozorovány změny v remodelaci srdečních komor hodnocené jako objem levé srdeční komory na konci systoly.

Kombinovaná četnost kardiovaskulární smrti, hospitalizace pro srdeční selhání, infarktu myokardu, mozkové mrtvice a resuscitované náhlé smrti byly podobné u aliskirenu i placeba. Nicméně u pacientů léčených aliskirenem byla v porovnání s placebem významně vyšší četnost hyperkalémie, hypotenze a poruch funkce ledvin.

Aliskiren byl hodnocen z pohledu kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8 606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR < 60 ml/min/1,73 m²) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Předběžné výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cíl 1,09 ve prospěch placeba (95 % interval spolehlivosti: 0,97, 1,22, oboustranné $p=0,17$). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt závažných nežádoucích příhod u renálních komplikací (4,7 % oproti 3,3 %), hyperkalémie (36,9 % oproti 27,1 %), hypotenze (18,4 % oproti 14,6 %) a mozkové mrtvice (2,7 % oproti 2,0 %). Zvýšená četnost nefatální mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Hydrochlorothiazid

Primárním místem působení thiazidových diuretik v ledvinách je distální tubulus. Bylo prokázáno, že v kůře ledvin je receptor s vysokou afinitou, jako primární vazebné místo pro působení thiazidových diuretik a inhibici transportu NaCl v distálním tubulu. Mechanismus účinku thiazidových diuretik spočívá v inhibici společného nosiče (symporter) Na⁺Cl⁻ kompeticí o Cl⁻ místa, a tím je ovlivněn mechanismus reabsorpce elektrolytů: dochází přímo ke zvýšení vylučování sodíku a chloridů, přibližně ve stejném rozsahu, a nepřímo tímto diuretickým působením ke snížení plazmatického objemu s následným zvýšením plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu, ztráty draslíku močí a snížením hladiny draslíku v séru.

Aliskiren/hydrochlorothiazid

V klinických studiích dostávalo více než 3 900 pacientů přípravek Sprimeo HCT jednou denně.

Sprimeo HCT podávaný jednou denně pacientům s hypertenzí umožnil, v závislosti na dávce, snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku, které přetrvávalo delší dobu než celý 24hodinový dávkový interval. Antihypertenzní účinek je výrazně patrný již během 1.týdne léčby a maximálního účinku je obvykle dosaženo během 4 týdnů. Tento účinek snižující krevní tlak byl zachován v průběhu dlouhodobé léčby a byl nezávislý na věku, pohlaví, tělesné hmotnosti (BMI) a etnické příslušnosti. Antihypertenzní účinek po podání jedné dávky kombinované léčby přetrvával po dobu 24 hodin. Po vysazení léčby aliskirenem (aliskiren s nebo bez přidaného hydrochlorothiazidu) byl návrat krevního tlaku k výchozí hodnotě postupný (3-4 týdny) bez průkazu rebound efektu.

Sprimeo HCT byl studován v placebem kontrolované studii zahrnujících 2 762 pacientů s hypertenzí s diastolickým tlakem ≥ 95 mmHg a < 110 mmHg (průměrný výchozí krevní tlak byl 153,6/99,2 mmHg). V této studii vyvolal Sprimeo HCT v dávkách 150 mg/12,5 mg až 300 mg/25 mg na dávce závislý pokles krevního tlaku (systolický/diastolický) od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg, proti 7,5/6,9 mmHg po podání placeba. Vyšší snížení krevního tlaku s těmito kombinovanými dávkami byly také signifikantně vyšší, než snížení krevního tlaku po podání odpovídajících dávek samotného aliskirenu nebo hydrochlorothiazidu. Kombinace aliskirenu a hydrochlorothiazidu neutralizovala reaktivní zvýšení PRA způsobené hydrochlorothiazidem.

Pokud byl Sprimeo HCT použit u pacientů s hypertenzí s výrazně zvýšeným krevním tlakem (systolický krevní tlak ≥ 160 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 100 mmHg) byla po podání přípravku Sprimeo HCT, v dávkách od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg bez titrace dávky z monoterapie, prokázána signifikantně lepší úprava poměru systolického/diastolického krevního tlaku ($< 140/90$ mmHg) ve srovnání s odpovídajícími monoterapiemi. U této populace pacientů vyvolal Sprimeo HCT v dávkách od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg na dávce závislé snížení krevního tlaku v rozmezí od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, které bylo ve srovnání s monoterapiemi výrazně vyšší. Bezpečnost kombinované léčby byla podobná s příslušnými monoterapiemi, bez ohledu na závažnost hypertenze, přítomnost nebo absenci dalších kardiovaskulárních rizik. Hypotenze a související nežádoucí účinky byly při kombinované léčbě méně časté se zvýšeným výskytem u starších pacientů.

Ve studii, kde bylo 880 randomizovaných pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na monoterapii aliskirenem 300 mg, vyvolala kombinovaná léčba aliskiren/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg snížení systolického/diastolického krevního tlaku o 15,8/11,0 mmHg, které bylo signifikantně větší než při monoterapii aliskirenem 300 mg. Ve studii, kde bylo 722 randomizovaných pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na monoterapii hydrochlorothiazidem 25 mg, vyvolala léčba kombinovanou terapií aliskiren/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg snížení systolického/diastolického krevního tlaku o 16,78/10,7 mmHg, které bylo signifikantně větší než monoterapie hydrochlorothiazidem 25 mg.

V další klinické studii byla účinnost a bezpečnost přípravku Sprimeo HCT hodnocena u 489 obézních pacientů s hypertenzí, kteří neodpovídali na terapii hydrochlorothiazidem 25 mg (výchozí systolický/diastolický krevní tlak 149,4/96,8 mmHg). U této obtížně léčitelné populace vyvolal Sprimeo HCT snížení krevního tlaku (systolický/diastolický) o 15,8/11,9 mmHg, ve srovnání s kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 15,4/11,3 mmHg, pro amlodipin/hydrochlorothiazid 13,6/10,3 mmHg a pro monoterapii hydrochlorothiazidem 8,6/7,9 mmHg. Bezpečnost této terapie byla srovnatelná s monoterapií hydrochlorothiazidem.

V randomizované klinické studii se 183 pacienty se závažnou hypertenzí (průměrný diastolický tlak u sedících pacientů byl ≥ 105 a < 120 mmHg) se ukázalo, že volitelné přidání hydrochlorothiazidu 25 mg k léčbě aliskirenem bylo pro snížení krevního tlaku bezpečné a účinné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aliskiren

Absorpce

Po perorálním podání bylo nejvyšší koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3%. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje C_{\max} o 85% a AUC o 70%. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

Distribuce

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické bílkoviny je střední (47-51%) a není závislá na koncentraci.

Metabolismus a eliminace

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je vylučován převážně stolicí v nezměněné formě (perorální radioaktivní vyloučená dávka = 91%). Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4% metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4. Po perorálním podání je přibližně 0,6% z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l/h.

Linearita

Expozice aliskirenu vzrůstá poněkud více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6násobnému zvýšení AUC, resp. C_{\max} . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchylku od proporcionality dávky nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Absorpce hydrochlorothiazidu po perorálním podání je rychlá (t_{\max} okolo 2 hod.). Zvýšení průměrné AUC je lineární a v terapeutickém rozmezí závislé na dávce.

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je 70% po perorálním podání.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid se váže na bílkoviny séra (40-70%), převážně na sérový albumin. Hydrochlorothiazid se také kumuluje v erytrocytech, přibližně na 3násobek hladiny v plazmě.

Metabolismus a eliminace

Hydrochlorothiazid se vylučuje převážně v nezměněné formě. Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6-15 hodin v konečné eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu a pokud je podáván jednou denně, je kumulace minimální. Více než 95% absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu.

Aliskiren/hydrochlorothiazid

Po perorálním podání přípravku Sprimeo HCT tablety je průměrná doba k dosažení vrcholu koncentrace v plazmě 1 hodina pro aliskiren a 2,5 hodiny pro hydrochlorothiazid.

Rychlost a rozsah absorpce přípravku Sprimeo HCT jsou ekvivalentní biologické dostupnosti aliskirenu a hydrochlorothiazidu, jako když jsou podávány samostatně formou monoterapie. Pozorované účinky vlivu potravy na Sprimeo HCT byly podobné jako při monoterapii jednotlivými látkami.

Charakteristika pacientů

Sprimeo HCT se ukázal být účinné antihypertenzivum při dávkování jednou denně bez ohledu na věk, pohlaví, tělesnou hmotnost (BMI) nebo etnickou příslušnost.

U pacientů s mírným až středně závažným onemocněním jater není farmakokinetika aliskirenu výrazně ovlivněna. Proto není u pacientů s mírnou až střední poruchou funkce jater nutná úprava zahajovací dávky přípravku Sprimeo HCT. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater, léčených přípravkem Sprimeo HCT, nejsou údaje dostupné. Přípravek Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.2 a 4.4). Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 8násobné zvýšení hodnoty AUC. Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů s anurií nebo závažnou poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a současné podání Sprimeo HCT s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna C_{max} méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podávání aliskirenu u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

U starších pacientů není nutná úprava počáteční dávky přípravku Sprimeo HCT. Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky.

U dětských pacientů nejsou farmakokinetické údaje dostupné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické studie bezpečnosti s aliskirenem neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu. Ve 2 leté studii na potkanech a 6 měsíční studii na transgenních myších nebyl zjištěn žádný kancerogenní potenciál aliskirenu. U potkanů po dávce 1 500 mg/kg/den byl nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cekální adenokarcinom, které nebyly statisticky signifikantní. Aliskiren postrádal jakýkoli mutagenní potenciál, embryo-fetální toxicitu nebo teratogenitu. Fertilita, prenatální a postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny.

Předklinické hodnocení podporující podání hydrochlorothiazidu lidem zahrnovalo *in vitro* testy genotoxicity, reprodukční toxicity a studie kancerogenity na hlodavcích. Pro hydrochlorothiazid jsou dostupné rozsáhlé klinické údaje, které jsou uvedeny v odpovídajících oddílech.

Nález pozorované ve 2- a 13-týdenních studiích toxicity byly shodné s těmi, které se dříve objevily po aliskirenu nebo hydrochlorothiazidu v monoterapii. Nebyly zjištěny žádné nové nebo neočekávané nálezy v souvislosti s podáváním u lidí. V 13-týdenní studii toxicity u potkanů se objevila zvýšená buněčná vakuolizace v oblasti zona glomerulosa nadledvin. Nález byl zjištěn u zvířat léčených hydrochlorothiazidem, ale nikoli u zvířat, které dostávaly samotný aliskiren nebo placebo. Není prokázáno, že by tyto nálezy vzrůstaly u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid, protože se jen v minimální míře vyskytovaly u všech zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Monohydrát laktózy
Pšeničný škrob
Povidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Mastek

Potahová vrstva:

Mastek
Hypromelosa
Makrogol
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PA/Alu/PVC - Alu blistry:

Jedno balení obsahuje 7, 14, 28, 30, 50 nebo 56 tablet.

Vícečetné balení obsahuje 90, 98 nebo 280 tablet.

PVC/polychlorotrifluoroetylén (PCTFE) - Alu blistry:

Jedno balení obsahuje 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 nebo 98 tablet.

Jedno balení (jednodávkový, perforovaný blistr) obsahuje 56 x 1 tableta.

Vícečetné balení obsahuje 280 tablet.

Vícečetné balení (jednodávkový, perforovaný blistr) obsahuje 98 x 1 tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení nebo síly léčivého přípravku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/683/001-020

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23.06.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát) a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Pomocné látky: Jedna tableta obsahuje lactosum monohydricum 50 mg a pšeničný škrob 49 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Nažloutlá, bikonvexní, oválná potahovaná tableta s potiskem "CLL" na jedné straně a "NVR" na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze dospělých.

Sprimeo HCT je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven po samotném aliskirenu nebo samotném hydrochlorothiazidu.

Sprimeo HCT je indikován jako substituční léčba u pacientů s adekvátně upraveným krevním tlakem po aliskirenu a hydrochlorothiazidu, podávaných souběžně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka přípravku Sprimeo HCT je jedna tableta denně. Sprimeo HCT by měl být užíván jednou denně s malým množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejnou dobu. Grapefruitová šťáva by neměla být podávána současně se Sprimeo HCT.

Antihypertenzní účinek se většinou projeví během 1 týdne a maximálního účinku je dosaženo obvykle za 4 týdny.

Dávkování u pacientů s nedostatečně upraveným krevním tlakem monoterapií aliskirenem nebo hydrochlorothiazidem

Před změnou na fixní kombinaci je možné doporučit individuální titraci dávky každé ze dvou komponent. Jestliže je to klinicky vhodné, je možné uvažovat o přímé změně z monoterapie na fixní kombinaci.

Sprimeo HCT 150 mg /25 mg může být podáván pacientům, u kterých není krevní tlak adekvátně korigován samotným aliskirenem 150 mg nebo hydrochlorothiazidem 25 mg nebo přípravkem Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Jestliže po 2-4 týdnech léčby není krevní tlak upraven, může být dávka titrována až do maximální dávky přípravku Sprimeo HCT 300 mg/25 mg jednou denně. Dávkování by mělo být individualizováno a upraveno podle klinické odpovědi pacienta.

Dávkování při substituční léčbě

U pacientů, kteří užívají tablety aliskirenu a hydrochlorothiazidu separátně, je možné s výhodou přejít na fixní kombinaci přípravku Sprimeo HCT, který obsahuje stejné dávky jednotlivých léčivých látek.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 5.2). S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Sprimeo HCT kontraindikován u pacientů s anurií a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (hodnota glomerulární filtrace (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Současné podání Sprimeo HCT s blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) nebo inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava počáteční dávky (viz bod 5.2). Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

Starší pacienti (nad 65 let)

Doporučená počáteční dávka aliskirenu u starších pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

Děti

Podávání přípravku Sprimeo HCT dětem a mladistvým do 18 let se vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1) nebo na jiné látky sulfoamidových derivátů.
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Dědičný nebo idiopaticky angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Anurie.
- Závažná porucha funkce ledvin (GFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Refrakterní hypokalémie, hyponatrémie, hyperkalcémie a symptomatická hyperurikémie.
- Závažná porucha funkce jater.
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itraconazolem, dvěma silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), a jinými účinnými P-gp inhibitory (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, mozková mrtvice, hyperkalémie a změny funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron kombinací aliskirenu s inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin II (ARB) se proto nedoporučuje.

Užití aliskirenu v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3).

Srdeční selhání

Aliskiren má být užíván s opatrností u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním (New York Heart Association (NYHA) funkční třída III-IV). Kvůli omezeným datům o účinnosti a bezpečnosti by měl být Sprimeo HCT používán opatrně u pacientů se srdečním selháním.

Angioedém

U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka), stejně tak jako u jiných látek, které ovlivňují renin-angiotenzinový systém.

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru)(viz bod 4.8).

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytne angioedém, měla by být léčba přípravkem Sprimeo HCT okamžitě ukončena a zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, měl by být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí tekutin

U pacientů s deplecí sodíku a/nebo u pacientů s hypovolémií, jako například pacienti dostávající vysoké dávky diuretik, se může vyskytnout symptomatická hypotenze po zahájení léčby přípravkem Sprimeo HCT. Sprimeo HCT by měl být užíván pouze po úpravě hladiny sodíku a/nebo hypovolémie.

Nerovnováha elektrolytů

Léčba přípravkem Sprimeo HCT by měla být zahájena pouze po úpravě hypokalémie a hypomagnesémie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalémie nebo zhoršit již existující hypokalémii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenálním (kardiogenním) poškozením ledvin, by měla být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalémie, má být podávání přípravku Sprimeo HCT přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku. Ačkoli se při užívání thiazidových diuretik může objevit hypokalémie, může souběžné podávání aliskirenu snížit hypokalémii vyvolanou diuretiky. Riziko hypokalémie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů a pacientů se souběžnou léčbou kortikosteroidy nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH) (viz body 4.5 a 4.8).

Naopak, po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Užití aliskirenu v kombinaci s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.5 a 4.8).

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatrémie a hypochlorémické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatrémii. Byla pozorována hyponatrémie doprovázená neurologickými příznaky (nevolnost, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem by měla být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatrémie. V případě závažné nebo rychlé hyponatrémie, vyvíjející se během léčby přípravkem Sprimeo HCT, by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natrémie.

Nebylo prokázáno, že by Sprimeo HCT snižoval nebo předcházel hyponatrémii vyvolané diuretiky. Deficit chloridu je zpravidla mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Sprimeo HCT má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítných tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Porucha funkce ledvin a jejich transplantace

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotemii. Při léčbě přípravkem Sprimeo HCT je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů včetně draslíku, kreatininu a kyseliny močové. Přípravek Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo anurií (viz bod 4.3).

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) není nutná úprava dávkování.

U pacientů, kteří v nedávné době podstoupili transplantaci ledvin, nejsou zkušenosti s podáváním přípravku Sprimeo HCT.

Opatrnosti je zapotřebí, stejně tak jako u jiných látek ovlivňujících renin-angiotenzinový systém, pokud je aliskiren podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolémie (např. v důsledku ztráty krve, závažného nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. Současné podání aliskirenu s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²). V postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem by měla být okamžitě ukončena.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivním onemocněním jater by měly být thiazidy podávány opatrně, protože menší změny v rovnováze tekutin nebo elektrolytů mohou vyvolat jaterní kóma. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava počáteční dávky. Nejsou dostupné žádné údaje o použití přípravku Sprimeo HCT u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Sprimeo HCT kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2).

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou s přípravkem Sprimeo HCT klinické zkušenosti.

Středně silné inhibitory P-gp

Souběžné užívání aliskirenu 300 mg s ketokonazolem 200 mg nebo verapamilem 240 mg vedlo ke zvýšení AUC aliskirenu o 76%, respektive 97%. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván se středně silnými inhibitory, jako je ketokonazol nebo verapamil (viz bod 4.5).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako s jinými vasodilátatory je u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně, nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyotaptií indikována zvláštní opatrnost.

Stenóza renální arterie a renovaskulární hypertenze

Data z kontrolované klinické studie o podávání přípravku Sprimeo HCT pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny nejsou dostupná. Přesto, stejně jako u jiných látek ovlivňujících renin-angiotenzinový systém, existuje zvýšené riziko závažné hypotenze a renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. U těchto pacientů je zapotřebí opatrnosti. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba má být ukončena.

Systémový lupus erythematodes

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematodes.

Metabolické a endokrinní účinky

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu a triacylglycerolů a kyseliny močové. U pacientů s diabetem může být nutná úprava dávkování insulinu nebo perorálních antidiabetik. Současné podání Sprimeo HCT s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus (viz bod 4.3).

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Sprimeo HCT kontraindikován u symptomatické hyperurikémie (viz bod 4.3). Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikémii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Sprimeo HCT má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítých tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby přípravkem Sprimeo HCT objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, je spojován s charakteristickou reakcí vedoucí k akutní přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Mezi příznaky patří akutní nástup snížené ostrosti zraku nebo bolest očí nastupující obvykle během několika hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčbou je co nejrychlejší zastavení léčby hydrochlorothiazidem. Pokud nitrooční tlak zůstává nekontrolovatelný, je třeba zvážit rychlou lékařskou nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou být dřívější alergie na sulfonamid nebo penicilin.

Obecně

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Sprimeo HCT ukončena.

Obdobně jako s jakoukoli antihypertenzní látkou by mohlo nepřiměřené snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo ischemickou chorobou srdeční mít za následek infarkt myokardu nebo mozkovou mrtvici.

Hypersenzitivní reakce na hydrochlorothiazid se může u pacientů vyskytnout, ale její výskyt je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi a astmatem.

Pomocné látky

Sprimeo HCT obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, s Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

Sprimeo HCT obsahuje pšeničný škrob. Vhodný pro pacienty s celiakií. Pacienti s alergií na pšenici by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace o interakcích přípravku Sprimeo HCT

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu sérového draslíku: Draslík-deplečn účinek hydrochlorothiazidu je zmírněn draslík-šetřícím účinkem aliskirenu. Avšak tento očekávaný účinek hydrochlorothiazidu na draslík v séru by mohl být potencován jinými léčivými přípravky doprovázenými ztrátou draslíku a hypokalémií (např. jiná kaliumuretická diuretika, kortikosteroidy, laxativa, adrenokortikotropní hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, G penicilin, deriváty kyseliny salicylové). Naopak, současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík nebo heparin), může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s APB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchou koncentrace draslíku v séru: Pokud je Sprimeo HCT podáván souběžně s léčivými přípravky, které jsou ovlivněny koncentrací draslíku v séru (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se periodické monitorování hladiny draslíku v séru.

Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina, neselektivní NSAID: Stejně jako jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. NSAID mohou také oslabit účinek diuretik a antihypertenzní aktivitu hydrochlorothiazidu.

U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren a hydrochlorothiazid podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání Sprimeo HCT s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

Jiné antihypertenzní látky: Antihypertenzní účinek přípravku Sprimeo HCT může být zvýšen souběžným podáváním jiných antihypertenzních látek.

Další informace o interakcích aliskirenu

Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích s aliskirenem, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrát, pioglitazon, alopurinol, isosorbid-mononitrát, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin a hydrochlorothiazid. Nebyly nalezeny žádné klinicky významné interakce. Výsledkem je, že není nutná úprava dávkování aliskirenu nebo těchto souběžně podávaných léčivých přípravků.

Interakce P-glykoproteinu: V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) shledán jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu. Rifampicin, který je induktorem P-gp, snižoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu přibližně o 50%. Jiné induktory P-gp (těžalka tečkovaná) mohou snížit biologickou dostupnost aliskirenu. Ačkoli toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a P-gp inhibitory mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou inhibitory P-gp více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

Silné inhibitory P-gp: Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávce aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu C_{max} přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a C_{max} 5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

Středně silné inhibitory P-gp: Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76%, respektive 97% zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích shledán jako dobře tolerovaný. Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižují exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

Substráty P-gp nebo slabé inhibitory: Nebyly pozorovány závažné interakce s atenololem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50%.

Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP): Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz interakce s grapefruitovou šťávou).

Grapefruitová šťáva: Podání grapefruitové šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a C_{max} aliskirenu. Při současném podání s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61% a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38%. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že grapefruitová šťáva inhibuje polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být grapefruitová šťáva podávána současně se Spimeo HCT.

Furosemid: Pokud byl aliskiren podáván souběžně s furosemidem, byly AUC a C_{max} furosemidu sníženy o 28% a 49%. Z tohoto důvodu se doporučuje při zahájení léčby a úpravě dávek furosemidu monitorovat jeho účinky, aby se u klinických stavů s nadměrnou objemovou zátěží zabránilo možnému relativnímu poddávkování.

Warfarin: Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

Interakce s potravou: Strava s vysokým obsahem tuku podstatně snížila absorpci aliskirenu.

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu

Při souběžné aplikaci následujících léčivých přípravků s thiazidovými diuretiky může dojít k interakci:

Lithium: Renální clearance lithia je thiazidy snížena, proto může hydrochlorothiazid zvyšovat riziko toxicity lithia. Souběžné podávání lithia a hydrochlorothiazidu se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace nezbytná, doporučuje se během souběžného podávání pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes: Vzhledem k riziku hypokalémie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností se současným podáváním léčivých přípravků, které mohou vyvolat *torsades de pointes*, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik.

Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku: Hyponatrémické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků.

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin, adrenalin): Hydrochlorothiazid může snížit účinky vazopresorických aminů jako je noradrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití.

Digoxin a jiné digitalisové glykosidy: Thiazidy indukovaná hypokalémie či hypomagnesémie se mohou objevit jako nežádoucí účinky zvyšující výskyt srdečních arytmií způsobených digitalisem.

Vitamin D a soli vápníku: Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcémii u pacientů se sklonem k hyperkalcémii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.

Antidiabetika (např. inzulín a perorální antidiabetika): Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná (viz bod 4.4). Metformin by měl být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem.

Betablokátory a diazoxid: Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykémie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.

Léčivé přípravky používané k léčbě dny: Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Zvýšení dávky probenecidu a sulfínpyrazonu může být též zapotřebí. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu.

Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku: Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se přepokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.

Amantadin: Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Iontoměniče: Absorpce thiazidových diuretik, zahrnujících hydrochlorothiazid, je snížena cholestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a pryskyřice tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání pryskyřic, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.

Cytotoxické látky: Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

Nedepolarizující periferní myorelaxancia: Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek periferních myorelaxancií jako jsou deriváty kurare.

Alkohol, barbituráty nebo narkotika: Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilatací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.

Metyldopa: Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie vyskytující se při současném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy.

Jodové kontrastní látky: V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nebyl aliskiren teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na RAAS však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců, pokud byly užívány během druhého a třetího trimestru. K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit fetoplacentární perfúzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie s ohledem na riziko snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúze bez příznivého vlivu na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy není možné použít jinou léčbu.

S touto kombinací nebyly provedeny žádné specifické klinické studie, proto by Sprimeo HCT neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3). Alternativní, vhodná změna léčby by měla být provedena v předstihu před plánovaným těhotenstvím. Jestliže dojde během léčby k otěhotnění, měla by být léčba přípravkem Sprimeo HCT co nejdříve ukončena.

Kojení

Není známo, zda je aliskiren vylučován do mateřského mléka. Aliskiren byl vylučován do mléka kojících potkanů.

Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka.

Používání přípravku Sprimeo HCT během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Sprimeo HCT používán během kojení, dávky by měly být co možná nejnižší.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Je nepravděpodobné, že by Sprimeo HCT ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se však musí myslet na to, že při léčbě antihypertenzivy se mohou někdy objevit závratě nebo ospalost.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid

Bezpečnost přípravku Sprimeo HCT byla hodnocena v 9 klinických studiích u více než 3 900 pacientů, zahrnujících 700 pacientů léčených déle než 6 měsíců a 190 pacientů léčených déle než 1 rok. Incidence nežádoucích účinků neukázala souvislost s pohlavím, věkem, tělesnou hmotností (BMI), rasou nebo etnickou příslušností. Léčba přípravkem Sprimeo HCT měla celkovou incidenci nežádoucích účinků až do dávky 300 mg/25 mg podobnou placebu. Nežádoucí účinky byly obecně mírné a přechodné povahy a pouze vzácně vyžadovaly přerušování léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným u přípravku Sprimeo HCT je průjem. Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku Sprimeo HCT (aliskiren a hydrochlorothiazid) a uvedené v příslušných odstavcích u jednotlivých složek se mohou objevit též u přípravku Sprimeo HCT.

Níže uvedená frekvence nežádoucích účinků je definována podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Gastrointestinální poruchy

Časté:	Průjem
--------	--------

Průjem: Průjem je nežádoucí účinek závislý na dávce aliskirenu. V kontrolovaných klinických studiích byla incidence průjmu u pacientů léčených přípravkem Sprimeo HCT 1,3% ve srovnání s 1,4% u pacientů léčených aliskirenem nebo 1,9% u pacientů léčených hydrochlorothiazidem.

Sérový draslík: Ve velkých, placebem kontrolovaných studiích se opačné účinky aliskirenu (150 mg nebo 300 mg) a hydrochlorothiazidu (12,5 mg nebo 25 mg) na draslík séra u mnoha pacientů vzájemně téměř vyrovnávaly. U jiných pacientů může být jeden nebo druhý efekt dominantní. U rizikových pacientů by mělo být v daných intervalech prováděno pravidelné stanovení hladin draslíku v séru, aby se zjistila případná elektrolytová nerovnováha (viz body 4.4 a 4.5).

Další informace o jednotlivých složkách

Další nežádoucí účinky, hlášené dříve pro jednu individuální složku, se mohou vyskytnout s přípravkem Sprimeo HCT, přestože v klinických studiích nebyly pozorovány.

Aliskiren

Léčba Aliskirenem až do dávky 300 mg měla za následek celkový výskyt nežádoucích účinků podobný placebo. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné povahy a pouze vzácně vyžadovaly vysazení léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem.

Znamé nežádoucí účinky aliskirenu jsou uvedeny v tabulce níže se stejnou konvencí, jaká byla dříve popsána u fixní kombinace.

Poruchy nervového systému	
Časté:	Závratě
Cévní poruchy	
Méně časté:	Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Průjem
Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Reakce z přecitlivělosti
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté:	Vyrážka, závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a reakcí sliznice úst
Vzácné:	Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté:	Arthralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté:	Akutní renální selhání, porucha funkce ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Periferní edém
Vyšetření	
Časté:	Hyperkalémie
Vzácné:	Pokles hemoglobinu, snížený hematokrit
Vzácné:	Zvýšení krevního kreatininu

Během léčby aliskirenem se vyskytly angioedém a reakce z přecitlivělosti. V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a reakce z přecitlivělosti během léčby aliskirenem objevily vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly také zaznamenány v postmarketingovém sledování. Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (ACE inhibitory nebo ARB).

Reakce z přecitlivělosti byly též hlášeny po uvedení na trh.

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčujícího reakci z přecitlivělosti/angioedému (zvláště potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Arthralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

Hemoglobin a hematokrit: Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anémie. Tento účinek je možné vidět také u jiných látek působících na renin-angiotenzinový systém, např. u ACEI a ARB.

Sérový draslík: Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4). Byly také hlášeny případy periferního edému, vzestup kreatininu v krvi a závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a reakcí sliznice úst.

Přípavek již není registrován

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid byl značně předepisován mnoho let, často ve vyšších dávkách než jsou obsaženy v přípravku Sprimeo HCT. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených samotnými thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu:

Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné:	Trombocytopenie, občas s purpurou
Velmi vzácné:	Agranulocytóza, útlum kostní dřeně, hemolytická anémie, leukopenie
Není známo:	Aplastická anémie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné:	Přecitlivělost
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Hypokalémie
Časté:	Hyperurikémie, hypomagnesémie, hyponatrémie
Vzácné:	Hyperkalcémie, hyperglykémie, zhoršení metabolického stavu diabetiků
Velmi vzácné:	Hypochlorémická alkalóza
Psychiatrické poruchy	
Vzácné:	Deprese, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Vzácné:	Závratě, boelsti hlavy, parestesie
Poruchy oka	
Vzácné:	Poruchy zraku
Není známo:	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem
Srdeční poruchy	
Vzácné:	Srdeční arytmie
Cevní poruchy	
Časté:	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi vzácné:	Respirační nedostatečnost (včetně pneumonitidy a plicního edému)
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Snížená chuť k jídlu, mírná nevolnost a zvracení
Vzácné:	Abdominální dyskomfort, zácpa, průjem
Velmi vzácné:	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné:	Intrahepatální cholestáza, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté:	Kopřivka a další formy vyrážky
Vzácné:	Reakce fotosenzitivity
Velmi vzácné:	Kožní reakce podobné lupusu erythematodes, reaktivace kožního lupusu erythematodes, nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza
Není známo:	Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo:	Svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo:	Dysfunkce ledvin, akutní renální selhání
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	Impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Není známo:	Astenie, horečka
Vyšetření	
Velmi časté:	Zvýšení cholesterolu a triacylglycerolů
Vzácné:	Glykosurie

4.9 Předávkování

Při léčbě přípravkem Sprimeo HCT nejsou dostupné informace o předávkování. Nejpravděpodobnějším projevem předávkování by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem aliskirenu.

Předávkování hydrochlorothiazidem je doprovázeno deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratací vyplývající z nadměrné diurézy. Nejčastějšími projevy a příznaky předávkování je nauzea a ospalost. Hypokalémie může mít za následek svalové spazmy a/nebo akcentované srdeční arytmie související se souběžným užíváním digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmických léčivých přípravků. Při výskytu symptomatické hypotenze musí být zahájena podpurná léčba.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká (<2 % perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitor reninu (aliskiren) v kombinaci s diuretiky (hydrochlorothiazid), ATC kód: C09XA52

Sprimeo HCT kombinuje dvě antihypertenzní látky, které korigují krevní tlak u pacientů s esenciální hypertenzí. Aliskiren patří do skupiny přímých inhibitorů reninu a hydrochlorothiazid do skupiny thiazidových diuretik. Kombinace těchto látek s komplementárními mechanismy účinku poskytuje aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak více než každá látka samostatně.

Aliskiren

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Inhibicí reninu inhibuje aliskiren RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I a snižuje hladiny angiotenzinu I a angiotenzinu II. Zatímco ostatní látky, které inhibují RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení plazmatické reninové aktivity (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80%. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními látkami. Klinický význam účinků na PRA není v současné době znám.

U pacientů s hypertenzí aliskiren podaný jednou denně v dávce 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (s výhodou i v časných ranních hodinách) s průměrnou hodnotou T/P ratio (trough to peak ratio - poměr mezi účinkem léku na konci dávkovacího intervalu a účinkem maximálním) pro diastolický tlak až k 98% pro dávku 300 mg. 85 až 90% z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie (12 měsíců) a bylo nezávislé na věku, pohlaví, BMI a etnické příslušnosti.

Studie s kombinovanou terapií jsou dostupné pro aliskiren přidáný k diuretiku hydrochlorothiazidu, blokátoru kalciových kanálů amlodipinu a beta blokátoru atenololu. Tyto kombinace byly účinné a dobře tolerované.

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnáována s terapií ramipilem v 9-měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů (≥ 65 let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren 150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přídatnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdnu 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdnu 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferioritou aliskirenu vůči ramiprilu ve zvoleném dávkování, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášenlivost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramipilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8-týdenní studii u 754 hypertenzních starších pacientů (≥ 65 let) a velmi starých osob (30 % ≥ 75 let) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytoval statisticky významné superiority snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku nebo PKA.

V 36-měsíční studii u 820 subjektů s ischemickou dysfunkcí levé komory nebyly u aliskirenu v porovnání s placebem při současné standardní terapii pozorovány změny v remodelaci srdečních komor hodnocené jako objem levé srdeční komory na konci systoly.

Kombinovaná četnost kardiovaskulární smrti, hospitalizace pro srdeční selhání, infarktu myokardu, mozkové mrtvice a resuscitované náhlé smrti byly podobné u aliskirenu i placeba. Nicméně u pacientů léčených aliskirenem byla v porovnání s placebem významně vyšší četnost hyperkalémie, hypotenze a poruch funkce ledvin.

Aliskiren byl hodnocen z pohledu kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8 606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR < 60 ml/min/1,73 m²) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Předběžné výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cíl 1,09 ve prospěch placeba (95 % interval spolehlivosti: 0,97, 1,22, oboustranné $p=0,17$). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt závažných nežádoucích příhod u renálních komplikací (4,7 % oproti 3,3 %), hyperkalémie (36,9 % oproti 27,1 %), hypotenze (18,4 % oproti 14,6 %) a mozkové mrtvice (2,7 % oproti 2,0 %). Zvýšená četnost nefatální mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Hydrochlorothiazid

Primárním místem působení thiazidových diuretik v ledvinách je distální tubulus. Bylo prokázáno, že v kůře ledvin je receptor s vysokou afinitou, jako primární vazebné místo pro působení thiazidových diuretik a inhibici transportu NaCl v distálním tubulu. Mechanismus účinku thiazidových diuretik spočívá v inhibici společného nosiče (symporter) Na⁺Cl⁻ kompeticí o Cl⁻ místa, a tím je ovlivněn mechanismus reabsorpce elektrolytů: dochází přímo ke zvýšení vylučování sodíku a chloridů, přibližně ve stejném rozsahu, a nepřímo tímto diuretickým působením ke snížení plazmatického objemu s následným zvýšením plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu, ztráty draslíku močí a snížením hladiny draslíku v séru.

Aliskiren/hydrochlorothiazid

V klinických studiích dostávalo více než 3 900 pacientů přípravek Sprimeo HCT jednou denně.

Sprimeo HCT podávaný jednou denně pacientům s hypertenzí umožnil, v závislosti na dávce, snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku, které přetrvávalo delší dobu než celý 24hodinový dávkový interval. Antihypertenzní účinek je výrazně patrný již během 1.týdne léčby a maximálního účinku je obvykle dosaženo během 4 týdnů. Tento účinek snižující krevní tlak byl zachován v průběhu dlouhodobé léčby a byl nezávislý na věku, pohlaví, tělesné hmotnosti (BMI) a etnické příslušnosti. Antihypertenzní účinek po podání jedné dávky kombinované léčby přetrvával po dobu 24 hodin. Po vysazení léčby aliskirenem (aliskiren s nebo bez přidaného hydrochlorothiazidu) byl návrat krevního tlaku k výchozí hodnotě postupný (3-4 týdny) bez průkazu rebound efektu.

Sprimeo HCT byl studován v placebem kontrolované studii zahrnujících 2 762 pacientů s hypertenzí s diastolickým tlakem ≥ 95 mmHg a < 110 mmHg (průměrný výchozí krevní tlak byl 153,6/99,2 mmHg). V této studii vyvolal Sprimeo HCT v dávkách 150 mg/12,5 mg až 300 mg/25 mg na dávce závislý pokles krevního tlaku (systolický/diastolický) od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg, proti 7,5/6,9 mmHg po podání placeba. Vyšší snížení krevního tlaku s těmito kombinovanými dávkami byly také signifikantně vyšší, než snížení krevního tlaku po podání odpovídajících dávek samotného aliskirenu nebo hydrochlorothiazidu. Kombinace aliskirenu a hydrochlorothiazidu neutralizovala reaktivní zvýšení PRA způsobené hydrochlorothiazidem.

Pokud byl Sprimeo HCT použit u pacientů s hypertenzí s výrazně zvýšeným krevním tlakem (systolický krevní tlak ≥ 160 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 100 mmHg) byla po podání přípravku Sprimeo HCT, v dávkách od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg bez titrace dávky z monoterapie, prokázána signifikantně lepší úprava poměru systolického/diastolického krevního tlaku ($< 140/90$ mmHg) ve srovnání s odpovídajícími monoterapiemi. U této populace pacientů vyvolal Sprimeo HCT v dávkách od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg na dávce závislé snížení krevního tlaku v rozmezí od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, které bylo ve srovnání s monoterapiemi výrazně vyšší. Bezpečnost kombinované léčby byla podobná s příslušnými monoterapiemi, bez ohledu na závažnost hypertenze, přítomnost nebo absenci dalších kardiovaskulárních rizik. Hypotenze a související nežádoucí účinky byly při kombinované léčbě méně časté se zvýšeným výskytem u starších pacientů.

Ve studii, kde bylo 880 randomizovaných pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na monoterapii aliskirenem 300 mg, vyvolala kombinovaná léčba aliskiren/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg snížení systolického/diastolického krevního tlaku o 15,8/11,0 mmHg, které bylo signifikantně větší než při monoterapii aliskirenem 300 mg. Ve studii, kde bylo 722 randomizovaných pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na monoterapii hydrochlorothiazidem 25 mg, vyvolala léčba kombinovanou terapií aliskiren/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg snížení systolického/diastolického krevního tlaku o 16,78/10,7 mmHg, které bylo signifikantně větší než monoterapie hydrochlorothiazidem 25 mg.

V další klinické studii byla účinnost a bezpečnost přípravku Sprimeo HCT hodnocena u 489 obézních pacientů s hypertenzí, kteří neodpovídali na terapii hydrochlorothiazidem 25 mg (výchozí systolický/diastolický krevní tlak 149,4/96,8 mmHg). U této obtížně léčitelné populace vyvolal Sprimeo HCT snížení krevního tlaku (systolický/diastolický) o 15,8/11,9 mmHg, ve srovnání s kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 15,4/11,3 mmHg, pro amlodipin/hydrochlorothiazid 13,6/10,3 mmHg a pro monoterapii hydrochlorothiazidem 8,6/7,9 mmHg. Bezpečnost této terapie byla srovnatelná s monoterapií hydrochlorothiazidem.

V randomizované klinické studii se 183 pacienty se závažnou hypertenzí (průměrný diastolický tlak u sedících pacientů byl ≥ 105 a < 120 mmHg) se ukázalo, že volitelné přidání hydrochlorothiazidu 25 mg k léčbě aliskirenem bylo pro snížení krevního tlaku bezpečné a účinné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aliskiren

Absorpce

Po perorálním podání bylo nejvyšší koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3%. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje C_{\max} o 85% a AUC o 70%. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

Distribuce

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické bílkoviny je střední (47-51%) a není závislá na koncentraci.

Metabolismus a eliminace

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je vylučován převážně stolicí v nezměněné formě (perorální radioaktivní vyloučená dávka = 91%). Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4% metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4. Po perorálním podání je přibližně 0,6% z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l/h.

Linearita

Expozice aliskirenu vzrůstá poněkud více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6násobnému zvýšení AUC, resp. C_{\max} . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchylku od proporcionality dávky nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Absorpce hydrochlorothiazidu po perorálním podání je rychlá (t_{\max} okolo 2 hod.). Zvýšení průměrné AUC je lineární a v terapeutickém rozmezí závislé na dávce.

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je 70% po perorálním podání.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid se váže na bílkoviny séra (40-70%), převážně na sérový albumin. Hydrochlorothiazid se také kumuluje v erytrocytech, přibližně na 3násobek hladiny v plazmě.

Metabolismus a eliminace

Hydrochlorothiazid se vylučuje převážně v nezměněné formě. Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6-15 hodin v konečné eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu a pokud je podáván jednou denně, je kumulace minimální. Více než 95% absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu.

Aliskiren/hydrochlorothiazid

Po perorálním podání přípravku Sprimeo HCT tablety je průměrná doba k dosažení vrcholu koncentrace v plazmě 1 hodina pro aliskiren a 2,5 hodiny pro hydrochlorothiazid.

Rychlost a rozsah absorpce přípravku Sprimeo HCT jsou ekvivalentní biologické dostupnosti aliskirenu a hydrochlorothiazidu, jako když jsou podávány samostatně formou monoterapie. Pozorované účinky vlivu potravy na Sprimeo HCT byly podobné jako při monoterapii jednotlivými látkami.

Charakteristika pacientů

Sprimeo HCT se ukázal být účinné antihypertenzivum při dávkování jednou denně bez ohledu na věk, pohlaví, tělesnou hmotnost (BMI) nebo etnickou příslušnost.

U pacientů s mírným až středně závažným onemocněním jater není farmakokinetika aliskirenu výrazně ovlivněna. Proto není u pacientů s mírnou až střední poruchou funkce jater nutná úprava zahajovací dávky přípravku Sprimeo HCT. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater, léčených přípravkem Sprimeo HCT, nejsou údaje dostupné. Přípravek Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.2 a 4.4). Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 8násobné zvýšení hodnoty AUC. Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů s anurií nebo závažnou poruchou funkce ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a současné podání Sprimeo HCT s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna C_{\max} méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podávání aliskirenu u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

U starších pacientů není nutná úprava počáteční dávky přípravku Sprimeo HCT. Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky.

U dětských pacientů nejsou farmakokinetické údaje dostupné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické studie bezpečnosti s aliskirenem neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu. Ve 2 leté studii na potkanech a 6 měsíční studii na transgenních myších nebyl zjištěn žádný kancerogenní potenciál aliskirenu. U potkanů po dávce 1 500 mg/kg/den byl nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cekální adenokarcinom, které nebyly statisticky signifikantní. Aliskiren postrádal jakýkoli mutagenní potenciál, embryo-fetální toxicitu nebo teratogenitu. Fertilita, prenatální a postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny.

Předklinické hodnocení podporující podání hydrochlorothiazidu lidem zahrnovalo *in vitro* testy genotoxicity, reprodukční toxicity a studie kancerogenity na hlodavcích. Pro hydrochlorothiazid jsou dostupné rozsáhlé klinické údaje, které jsou uvedeny v odpovídajících oddílech.

Nález pozorovaný ve 2- a 13-týdenních studiích toxicity byly shodné s těmi, které se dříve objevily po aliskirenu nebo hydrochlorothiazidu v monoterapii. Nebyly zjištěny žádné nové nebo neočekávané nálezy v souvislosti s podáváním u lidí. V 13-týdenní studii toxicity u potkanů se objevila zvýšená buněčná vakuolizace v oblasti zona glomerulosa nadledvin. Nález byl zjištěn u zvířat léčených hydrochlorothiazidem, ale nikoli u zvířat, které dostávaly samotný aliskiren nebo placebo. Není prokázáno, že by tyto nálezy vzrůstaly u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid, protože se jen v minimální míře vyskytovaly u všech zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Mohohydrát laktosy
Pšeničný škrob
Povidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Mastek

Potahová vrstva:

Mastek
Hypromelosa
Makrogol
Oxid titaničitý(E171)
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PA/Alu/PVC - Alu blistry:

Jedno balení obsahuje 7, 14, 28, 30, 50 nebo 56 tablet.

Vícečetné balení obsahuje 90, 98 nebo 280 tablet.

PVC/polychlorotrifluoroetylén (PCTFE) - Alu blistry:

Jedno balení obsahuje 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 nebo 98 tablet.

Jedno balení (jednodávkový, perforovaný blistr) obsahuje 56 x 1 tableta.

Vícečetné balení obsahuje 280 tablet.

Vícečetné balení (jednodávkový, perforovaný blistr) obsahuje 98 x 1 tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení nebo síly léčivého přípravku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/683/021-040

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23.06.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskiren-fumarát) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Pomocné látky: Jedna tableta obsahuje lactosum monohydricum 25 mg a pšeničný škrob 24,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Fialověbílá, bikonvexní, oválná potahovaná tableta s potiskem "CVI" na jedné straně a "NVR" na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze dospělých.

Sprimeo HCT je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven po samotném aliskirenu nebo samotném hydrochlorothiazidu.

Sprimeo HCT je indikován jako substituční léčba u pacientů s adekvátně upraveným krevním tlakem po aliskirenu a hydrochlorothiazidu, podávaných souběžně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka přípravku Sprimeo HCT je jedna tableta denně. Sprimeo HCT by měl být užíván jednou denně s malým množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejnou dobu. Grapefruitová šťáva by neměla být podávána současně se Sprimeo HCT.

Antihypertenzní účinek se většinou projeví během 1 týdne a maximálního účinku je dosaženo obvykle za 4 týdny.

Dávkování u pacientů s nedostatečně upraveným krevním tlakem monoterapií aliskirenem nebo hydrochlorothiazidem

Před změnou na fixní kombinaci je možné doporučit individuální titraci dávky každé ze dvou komponent. Jestliže je to klinicky vhodné, je možné uvažovat o přímé změně z monoterapie na fixní kombinaci.

Sprimeo HCT 300 mg /12,5 mg může být podáván pacientům, u kterých není krevní tlak adekvátně korigován samotným aliskirenem 300 mg nebo hydrochlorothiazidem 12,5 mg nebo přípravkem Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Jestliže po 2-4 týdnech léčby není krevní tlak upraven, může být dávka titrována až do maximální dávky přípravku Sprimeo HCT 300 mg/25 mg jednou denně. Dávkování by mělo být individualizováno a upraveno podle klinické odpovědi pacienta.

Dávkování při substituční léčbě

U pacientů, kteří užívají tablety aliskirenu a hydrochlorothiazidu separátně, je možné s výhodou přejít na fixní kombinaci přípravku Sprimeo HCT, který obsahuje stejné dávky jednotlivých léčivých látek.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 5.2). S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Sprimeo HCT kontraindikován u pacientů s anurií a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (hodnota glomerulární filtrace (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Současné podání Sprimeo HCT s blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) nebo inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava počáteční dávky (viz bod 5.2). Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

Starší pacienti (nad 65 let)

Doporučená počáteční dávka aliskirenu u starších pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

Děti

Podávání přípravku Sprimeo HCT dětem a mladistvým do 18 let se vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1) nebo na jiné látky sulfoamidových derivátů.
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Dědičný nebo idiopaticky angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Anurie.
- Závažná porucha funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Refrakterní hypokalémie, hyponatrémie, hyperkalcémie a symptomatická hyperurikémie.
- Závažná porucha funkce jater.
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itraconazolem, dvěma silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), a jinými účinnými P-gp inhibitory (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, mozková mrtvice, hyperkalémie a změny funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron kombinací aliskirenu s inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin II (ARB) se proto nedoporučuje.

Užití aliskirenu v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3).

Srdeční selhání

Aliskiren má být užíván s opatrností u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním (New York Heart Association (NYHA) funkční třída III-IV). Kvůli omezeným datům o účinnosti a bezpečnosti by měl být Sprimeo HCT používán opatrně u pacientů se srdečním selháním.

Angioedém

U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka), stejně tak jako u jiných látek, které ovlivňují renin-angiotenzinový systém.

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru)(viz bod 4.8).

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytne angioedém, měla by být léčba přípravkem Sprimeo HCT okamžitě ukončena a zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, měl by být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí tekutin

U pacientů s deplecí sodíku a/nebo u pacientů s hypovolémií, jako například pacienti dostávající vysoké dávky diuretik, se může vyskytnout symptomatická hypotenze po zahájení léčby přípravkem Sprimeo HCT. Sprimeo HCT by měl být užíván pouze po úpravě hladiny sodíku a/nebo hypovolémie.

Nerovnováha elektrolytů

Léčba přípravkem Sprimeo HCT by měla být zahájena pouze po úpravě hypokalémie a hypomagnesémie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalémie nebo zhoršit již existující hypokalémii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenálním (kardiogenním) poškozením ledvin, by měla být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalémie, má být podávání přípravku Sprimeo HCT přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku. Ačkoli se při užívání thiazidových diuretik může objevit hypokalémie, může souběžné podávání aliskirenu snížit hypokalémii vyvolanou diuretiky. Riziko hypokalémie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů a pacientů se souběžnou léčbou kortikosteroidy nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH) (viz body 4.5 a 4.8).

Naopak, po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Užití aliskirenu v kombinaci s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.5 a 4.8).

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatrémie a hypochlorémické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatrémii. Byla pozorována hyponatrémie doprovázená neurologickými příznaky (nevolnost, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem by měla být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatrémie. V případě závažné nebo rychlé hyponatrémie, vyvíjející se během léčby přípravkem Sprimeo HCT, by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natrémie.

Nebylo prokázáno, že by Sprimeo HCT snižoval nebo předcházel hyponatrémii vyvolané diuretiky. Deficit chloridu je zpravidla mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Sprimeo HCT má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítných tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Porucha funkce ledvin a jejich transplantace

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotemii. Při léčbě přípravkem Sprimeo HCT je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů včetně draslíku, kreatininu a kyseliny močové. Přípravek Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo anurií (viz bod 4.3).

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) není nutná úprava dávkování.

U pacientů, kteří v nedávné době podstoupili transplantaci ledvin, nejsou zkušenosti s podáváním přípravku Sprimeo HCT.

Opatrnosti je zapotřebí, stejně tak jako u jiných látek ovlivňujících renin-angiotenzinový systém, pokud je aliskiren podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolémie (např. v důsledku ztráty krve, závažného nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. Současné podání aliskirenu s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²). V postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem by měla být okamžitě ukončena.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivním onemocněním jater by měly být thiazidy podávány opatrně, protože menší změny v rovnováze tekutin nebo elektrolytů mohou vyvolat jaterní kóma. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava počáteční dávky. Nejsou dostupné žádné údaje o použití přípravku Sprimeo HCT u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Sprimeo HCT kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2).

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou s přípravkem Sprimeo HCT klinické zkušenosti.

Středně silné inhibitory P-gp

Souběžné užívání aliskirenu 300 mg s ketokonazolem 200 mg nebo verapamilem 240 mg vedlo ke zvýšení AUC aliskirenu o 76%, respektive 97%. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván se středně silnými inhibitory, jako je ketokonazol nebo verapamil (viz bod 4.5).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako s jinými vasodilátory je u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně, nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyotaptií indikována zvláštní opatrnost.

Stenóza renální arterie a renovaskulární hypertenze

Data z kontrolované klinické studie o podávání přípravku Sprimeo HCT pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny nejsou dostupná. Přesto, stejně jako u jiných látek ovlivňujících renin-angiotenzinový systém, existuje zvýšené riziko závažné hypotenze a renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. U těchto pacientů je zapotřebí opatrnosti. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba má být ukončena.

Systémový lupus erythematodes

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematodes.

Metabolické a endokrinní účinky

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu a triacylglycerolů a kyseliny močové. U pacientů s diabetem může být nutná úprava dávkování insulinu nebo perorálních antidiabetik. Současné podání Sprimeo HCT s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus (viz bod 4.3).

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Sprimeo HCT kontraindikován u symptomatické hyperurikémie (viz bod 4.3). Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikémii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Sprimeo HCT má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštích tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby přípravkem Sprimeo HCT objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, je spojován s charakteristickou reakcí vedoucí k akutní přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Mezi příznaky patří akutní nástup snížené ostrosti zraku nebo bolest očí nastupující obvykle během několika hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčbou je co nejrychlejší zastavení léčby hydrochlorothiazidem. Pokud nitrooční tlak zůstává nekontrolovatelný, je třeba zvážit rychlou lékařskou nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou být dřívější alergie na sulfonamid nebo penicilin.

Obecně

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Sprimeo HCT ukončena.

Obdobně jako s jakoukoli antihypertenzní látkou by mohlo nepřiměřené snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo ischemickou chorobou srdeční mít za následek infarkt myokardu nebo mozkovou mrtvici.

Hypersenzitivní reakce na hydrochlorothiazid se může u pacientů vyskytnout, ale její výskyt je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi a astmatem.

Pomocné látky

Sprimeo HCT obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, s Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

Sprimeo HCT obsahuje pšeničný škrob. Vhodný pro pacienty s celiakií. Pacienti s alergií na pšenici by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace o interakcích přípravku Sprimeo HCT

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu sérového draslíku: Draslík-depleční účinek hydrochlorothiazidu je zmírněn draslík-šetřícím účinkem aliskirenu. Avšak tento očekávaný účinek hydrochlorothiazidu na draslík v séru by mohl být potencován jinými léčivými přípravky doprovázenými ztrátou draslíku a hypokalémií (např. jiná kaliumuretická diuretika, kortikosteroidy, laxativa, adrenokortikotropní hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, G penicilin, deriváty kyseliny salicylové). Naopak, současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík nebo heparin), může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s APB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchou koncentrace draslíku v séru: Pokud je Sprimeo HCT podáván souběžně s léčivými přípravky, které jsou ovlivněny koncentrací draslíku v séru (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se periodické monitorování hladiny draslíku v séru.

Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina, neselektivní NSAID: Stejně jako jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. NSAID mohou také oslabit účinek diuretik a antihypertenzní aktivitu hydrochlorothiazidu.

U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren a hydrochlorothiazid podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání Sprimeo HCT s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

Jiné antihypertenzní látky: Antihypertenzní účinek přípravku Sprimeo HCT může být zvýšen souběžným podáváním jiných antihypertenzních látek.

Další informace o interakcích aliskirenu

Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích s aliskirenem, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrát, pioglitazon, alopurinol, isosorbid-mononitrát, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin a hydrochlorothiazid. Nebyly nalezeny žádné klinicky významné interakce. Výsledkem je, že není nutná úprava dávkování aliskirenu nebo těchto souběžně podávaných léčivých přípravků.

Interakce P-glykoproteinu: V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) shledán jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu. Rifampicin, který je induktorem P-gp, snižoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu přibližně o 50%. Jiné induktory P-gp (těžka tečkovaná) mohou snížit biologickou dostupnost aliskirenu. Ačkoli toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a P-gp inhibitory mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou inhibitory P-gp více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

Silné inhibitory P-gp: Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávce aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu C_{max} přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a C_{max} 5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

Středně silné inhibitory P-gp: Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76%, respektive 97% zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích shledán jako dobře tolerovaný. Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižují exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

Substráty P-gp nebo slabé inhibitory: Nebyly pozorovány závažné interakce s atenololem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50%.

Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP): Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz interakce s grapefruitovou šťávou).

Grapefruitová šťáva: Podání grapefruitové šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a C_{max} aliskirenu. Při současném podání s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61% a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38%. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že grapefruitová šťáva inhibuje polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být grapefruitová šťáva podávána současně se Spimeo HCT.

Furosemid: Pokud byl aliskiren podáván souběžně s furosemidem, byly AUC a C_{max} furosemidu sníženy o 28% a 49%. Z tohoto důvodu se doporučuje při zahájení léčby a úpravě dávek furosemidu monitorovat jeho účinky, aby se u klinických stavů s nadměrnou objemovou zátěží zabránilo možnému relativnímu poddávkování.

Warfarin: Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

Interakce s potravou: Strava s vysokým obsahem tuku podstatně snížila absorpci aliskirenu.

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu

Při souběžné aplikaci následujících léčivých přípravků s thiazidovými diuretiky může dojít k interakci:

Lithium: Renální clearance lithia je thiazidy snížena, proto může hydrochlorothiazid zvyšovat riziko toxicity lithia. Souběžné podávání lithia a hydrochlorothiazidu se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace nezbytná, doporučuje se během souběžného podávání pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes: Vzhledem k riziku hypokalémie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností se současným podáváním léčivých přípravků, které mohou vyvolat *torsades de pointes*, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik.

Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku: Hyponatrémické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků.

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin, adrenalin): Hydrochlorothiazid může snížit účinky vazopresorických aminů jako je noradrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití.

Digoxin a jiné digitalisové glykosidy: Thiazidy indukovaná hypokalémie či hypomagnesémie se mohou objevit jako nežádoucí účinky zvyšující výskyt srdečních arytmií způsobených digitalisem.

Vitamin D a soli vápníku: Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcémii u pacientů se sklonem k hyperkalcémii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.

Antidiabetika (např. inzulín a perorální antidiabetika): Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná (viz bod 4.4). Metformin by měl být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem.

Betablokátory a diazoxid: Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykémie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.

Léčivé přípravky používané k léčbě dny: Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Zvýšení dávky probenecidu a sulfínpyrazonu může být též zapotřebí. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu.

Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku: Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se přepokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.

Amantadin: Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Iontoměniče: Absorpce thiazidových diuretik, zahrnujících hydrochlorothiazid, je snížena cholestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a pryskyřice tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání pryskyřic, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.

Cytotoxické látky: Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

Nedepolarizující periferní myorelaxancia: Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek periferních myorelaxancií jako jsou deriváty kurare.

Alkohol, barbituráty nebo narkotika: Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilatací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.

Metyldopa: Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie vyskytující se při současném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy.

Jodové kontrastní látky: V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nebyl aliskiren teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na RAAS však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců, pokud byly užívány během druhého a třetího trimestru. K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit fetoplacentární perfúzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie s ohledem na riziko snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúze bez příznivého vlivu na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy není možné použít jinou léčbu.

S touto kombinací nebyly provedeny žádné specifické klinické studie, proto by Sprimeo HCT neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3). Alternativní, vhodná změna léčby by měla být provedena v předstihu před plánovaným těhotenstvím. Jestliže dojde během léčby k otěhotnění, měla by být léčba přípravkem Sprimeo HCT co nejdříve ukončena.

Kojení

Není známo, zda je aliskiren vylučován do mateřského mléka. Aliskiren byl vylučován do mléka kojících potkanů.

Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka.

Používání přípravku Sprimeo HCT během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Sprimeo HCT používán během kojení, dávky by měly být co možná nejnižší.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Je nepravděpodobné, že by Sprimeo HCT ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se však musí myslet na to, že při léčbě antihypertenzivy se mohou někdy objevit závratě nebo ospalost.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid

Bezpečnost přípravku Sprimeo HCT byla hodnocena v 9 klinických studiích u více než 3 900 pacientů, zahrnujících 700 pacientů léčených déle než 6 měsíců a 190 pacientů léčených déle než 1 rok. Incidence nežádoucích účinků neukázala souvislost s pohlavím, věkem, tělesnou hmotností (BMI), rasou nebo etnickou příslušností. Léčba přípravkem Sprimeo HCT měla celkovou incidenci nežádoucích účinků až do dávky 300 mg/25 mg podobnou placebu. Nežádoucí účinky byly obecně mírné a přechodné povahy a pouze vzácně vyžadovaly přerušování léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným u přípravku Sprimeo HCT je průjem. Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku Sprimeo HCT (aliskiren a hydrochlorothiazid) a uvedené v příslušných odstavcích u jednotlivých složek se mohou objevit též u přípravku Sprimeo HCT.

Níže uvedená frekvence nežádoucích účinků je definována podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Průjem

Průjem: Průjem je nežádoucí účinek závislý na dávce aliskirenu. V kontrolovaných klinických studiích byla incidence průjmu u pacientů léčených přípravkem Sprimeo HCT 1,3% ve srovnání s 1,4% u pacientů léčených aliskirenem nebo 1,9% u pacientů léčených hydrochlorothiazidem.

Sérový draslík: Ve velkých, placebem kontrolovaných studiích se opačné účinky aliskirenu (150 mg nebo 300 mg) a hydrochlorothiazidu (12,5 mg nebo 25 mg) na draslík séra u mnoha pacientů vzájemně téměř vyrovnávaly. U jiných pacientů může být jeden nebo druhý efekt dominantní. U rizikových pacientů by mělo být v daných intervalech prováděno pravidelné stanovení hladin draslíku v séru, aby se zjistila případná elektrolytová nerovnováha (viz body 4.4 a 4.5).

Další informace o jednotlivých složkách

Další nežádoucí účinky, hlášené dříve pro jednu individuální složku, se mohou vyskytnout s přípravkem Sprimeo HCT, přestože v klinických studiích nebyly pozorovány.

Aliskiren

Léčba Aliskirenem až do dávky 300 mg měla za následek celkový výskyt nežádoucích účinků podobný placebu. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné povahy a pouze vzácně vyžadovaly vysazení léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem.

Znamé nežádoucí účinky aliskirenu jsou uvedeny v tabulce níže se stejnou konvencí, jaká byla dříve popsána u fixní kombinace.

Poruchy nervového systému	
Časté:	Závratě
Cévní poruchy	
Méně časté:	Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Průjem
Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Reakce z přecitlivělosti
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté:	Vyrážka, závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a reakcí sliznice úst
Vzácné:	Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté:	Arthralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté:	Akutní renální selhání, porucha funkce ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Periferní edém
Vyšetření	
Časté:	Hyperkalémie
Vzácné:	Pokles hemoglobinu, snížený hematokrit
Vzácné:	Zvýšení krevního kreatininu

Během léčby aliskirenem se vyskytly angioedém a reakce z přecitlivělosti. V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a reakce z přecitlivělosti během léčby aliskirenem objevily vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly také zaznamenány v postmarketingovém sledování. Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (ACE inhibitory nebo ARB).

Reakce z přecitlivělosti byly též hlášeny po uvedení na trh.

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčujícího reakci z přecitlivělosti/angioedému (zvláště potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Arthralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

Hemoglobin a hematokrit: Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anémie. Tento účinek je možné vidět také u jiných látek působících na renin-angiotenzinový systém, např. u ACEI a ARB.

Sérový draslík: Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4). Byly také hlášeny případy periferního edému, vzestup kreatininu v krvi a závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a reakcí sliznice úst.

Přípavek již není registrován

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid byl značně předepisován mnoho let, často ve vyšších dávkách než jsou obsaženy v přípravku Sprimeo HCT. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených samotnými thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu:

Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné:	Trombocytopenie, občas s purpurou
Velmi vzácné:	Agranulocytóza, útlum kostní dřeně, hemolytická anémie, leukopenie
Není známo:	Aplastická anémie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné:	Přecitlivělost
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Hypokalémie
Časté:	Hyperurikémie, hypomagnesémie, hyponatrémie
Vzácné:	Hyperkalcémie, hyperglykémie, zhoršení metabolického stavu diabetiků
Velmi vzácné:	Hypochlorémická alkalóza
Psychiatrické poruchy	
Vzácné:	Deprese, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Vzácné:	Závratě, boelsti hlavy, parestesie
Poruchy oka	
Vzácné:	Poruchy zraku
Není známo:	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem
Srdeční poruchy	
Vzácné:	Srdeční arytmie
Cevní poruchy	
Časté:	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi vzácné:	Respirační nedostatečnost (včetně pneumonitidy a plicního edému)
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Snížená chuť k jídlu, mírná nevolnost a zvracení
Vzácné:	Abdominální dyskomfort, zácpa, průjem
Velmi vzácné:	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné:	Intrahepatální cholestáza, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté:	Kopřivka a další formy vyrážky
Vzácné:	Reakce fotosenzitivity
Velmi vzácné:	Kožní reakce podobné lupusu erythematodes, reaktivace kožního lupusu erythematodes, nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza
Není známo:	Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Není známo:	Svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo:	Dysfunkce ledvin, akutní renální selhání
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	Impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Není známo:	Astenie, horečka
Vyšetření	
Velmi časté:	Zvýšení cholesterolu a triacylglycerolů
Vzácné:	Glykosurie

4.9 Předávkování

Při léčbě přípravkem Sprimeo HCT nejsou dostupné informace o předávkování. Nejpravděpodobnějším projevem předávkování by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem aliskirenu.

Předávkování hydrochlorothiazidem je doprovázeno deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratací vyplývající z nadměrné diurézy. Nejčastějšími projevy a příznaky předávkování je nauzea a ospalost. Hypokalémie může mít za následek svalové spazmy a/nebo akcentované srdeční arytmie související se souběžným užíváním digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmických léčivých přípravků. Při výskytu symptomatické hypotenze musí být zahájena podpurná léčba.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká (<2 % perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitor reninu (aliskiren) v kombinaci s diuretiky (hydrochlorothiazid), ATC kód: C09XA52

Sprimeo HCT kombinuje dvě antihypertenzní látky, které korigují krevní tlak u pacientů s esenciální hypertenzí. Aliskiren patří do skupiny přímých inhibitorů reninu a hydrochlorothiazid do skupiny thiazidových diuretik. Kombinace těchto látek s komplementárními mechanismy účinku poskytuje aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak více než každá látka samostatně.

Aliskiren

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Inhibicí reninu inhibuje aliskiren RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I a snižuje hladiny angiotenzinu I a angiotenzinu II. Zatímco ostatní látky, které inhibují RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení plazmatické reninové aktivity (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80%. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními látkami. Klinický význam účinků na PRA není v současné době znám.

U pacientů s hypertenzí aliskiren podaný jednou denně v dávce 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (s výhodou i v časných ranních hodinách) s průměrnou hodnotou T/P ratio (trough to peak ratio - poměr mezi účinkem léku na konci dávkovacího intervalu a účinkem maximálním) pro diastolický tlak až k 98% pro dávku 300 mg. 85 až 90% z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie (12 měsíců) a bylo nezávislé na věku, pohlaví, BMI a etnické příslušnosti.

Studie s kombinovanou terapií jsou dostupné pro aliskiren přidaný k diuretiku hydrochlorothiazidu, blokátoru kalciových kanálů amlodipinu a beta blokátoru atenololu. Tyto kombinace byly účinné a dobře tolerované.

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnávána s terapií ramipilem v 9-měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů (≥ 65 let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren 150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přídatnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdnu 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdnu 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferioritou aliskirenu vůči ramiprilu ve zvoleném dávkování, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášenlivost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramipilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8-týdenní studii u 754 hypertenzních starších pacientů (≥ 65 let) a velmi starých osob (30 % ≥ 75 let) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytoval statisticky významné superiority snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku nebo PKA.

V 36-měsíční studii u 820 subjektů s ischemickou dysfunkcí levé komory nebyly u aliskirenu v porovnání s placebem při současné standardní terapii pozorovány změny v remodelaci srdečních komor hodnocené jako objem levé srdeční komory na konci systoly.

Kombinovaná četnost kardiovaskulární smrti, hospitalizace pro srdeční selhání, infarktu myokardu, mozkové mrtvice a resuscitované náhlé smrti byly podobné u aliskirenu i placeba. Nicméně u pacientů léčených aliskirenem byla v porovnání s placebem významně vyšší četnost hyperkalémie, hypotenze a poruch funkce ledvin.

Aliskiren byl hodnocen z pohledu kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8 606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR < 60 ml/min/1,73 m²) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Předběžné výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cíl 1,09 ve prospěch placeba (95 % interval spolehlivosti: 0,97, 1,22, oboustranné $p=0,17$). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt závažných nežádoucích příhod u renálních komplikací (4,7 % oproti 3,3 %), hyperkalémie (36,9 % oproti 27,1 %), hypotenze (18,4 % oproti 14,6 %) a mozkové mrtvice (2,7 % oproti 2,0 %). Zvýšená četnost nefatální mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Hydrochlorothiazid

Primárním místem působení thiazidových diuretik v ledvinách je distální tubulus. Bylo prokázáno, že v kůře ledvin je receptor s vysokou afinitou, jako primární vazebné místo pro působení thiazidových diuretik a inhibici transportu NaCl v distálním tubulu. Mechanismus účinku thiazidových diuretik spočívá v inhibici společného nosiče (symporter) Na⁺Cl⁻ kompeticí o Cl⁻ místa, a tím je ovlivněn mechanismus reabsorpce elektrolytů: dochází přímo ke zvýšení vylučování sodíku a chloridů, přibližně ve stejném rozsahu, a nepřímo tímto diuretickým působením ke snížení plazmatického objemu s následným zvýšením plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu, ztráty draslíku močí a snížením hladiny draslíku v séru.

Aliskiren/hydrochlorothiazid

V klinických studiích dostávalo více než 3 900 pacientů přípravek Sprimeo HCT jednou denně.

Sprimeo HCT podávaný jednou denně pacientům s hypertenzí umožnil, v závislosti na dávce, snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku, které přetrvávalo delší dobu než celý 24hodinový dávkový interval. Antihypertenzní účinek je výrazně patrný již během 1.týdne léčby a maximálního účinku je obvykle dosaženo během 4 týdnů. Tento účinek snižující krevní tlak byl zachován v průběhu dlouhodobé léčby a byl nezávislý na věku, pohlaví, tělesné hmotnosti (BMI) a etnické příslušnosti. Antihypertenzní účinek po podání jedné dávky kombinované léčby přetrvával po dobu 24 hodin. Po vysazení léčby aliskirenem (aliskiren s nebo bez přidaného hydrochlorothiazidu) byl návrat krevního tlaku k výchozí hodnotě postupný (3-4 týdny) bez průkazu rebound efektu.

Sprimeo HCT byl studován v placebem kontrolované studii zahrnujících 2 762 pacientů s hypertenzí s diastolickým tlakem ≥ 95 mmHg a < 110 mmHg (průměrný výchozí krevní tlak byl 153,6/99,2 mmHg). V této studii vyvolal Sprimeo HCT v dávkách 150 mg/12,5 mg až 300 mg/25 mg na dávce závislý pokles krevního tlaku (systolický/diastolický) od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg, proti 7,5/6,9 mmHg po podání placeba. Vyšší snížení krevního tlaku s těmito kombinovanými dávkami byly také signifikantně vyšší, než snížení krevního tlaku po podání odpovídajících dávek samotného aliskirenu nebo hydrochlorothiazidu. Kombinace aliskirenu a hydrochlorothiazidu neutralizovala reaktivní zvýšení PRA způsobené hydrochlorothiazidem.

Pokud byl Sprimeo HCT použit u pacientů s hypertenzí s výrazně zvýšeným krevním tlakem (systolický krevní tlak ≥ 160 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 100 mmHg) byla po podání přípravku Sprimeo HCT, v dávkách od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg bez titrace dávky z monoterapie, prokázána signifikantně lepší úprava poměru systolického/diastolického krevního tlaku ($< 140/90$ mmHg) ve srovnání s odpovídajícími monoterapiemi. U této populace pacientů vyvolal Sprimeo HCT v dávkách od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg na dávce závislé snížení krevního tlaku v rozmezí od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, které bylo ve srovnání s monoterapiemi výrazně vyšší. Bezpečnost kombinované léčby byla podobná s příslušnými monoterapiemi, bez ohledu na závažnost hypertenze, přítomnost nebo absenci dalších kardiovaskulárních rizik. Hypotenze a související nežádoucí účinky byly při kombinované léčbě méně časté se zvýšeným výskytem u starších pacientů.

Ve studii, kde bylo 880 randomizovaných pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na monoterapii aliskirenem 300 mg, vyvolala kombinovaná léčba aliskiren/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg snížení systolického/diastolického krevního tlaku o 15,8/11,0 mmHg, které bylo signifikantně větší než při monoterapii aliskirenem 300 mg. Ve studii, kde bylo 722 randomizovaných pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na monoterapii hydrochlorothiazidem 25 mg, vyvolala léčba kombinovanou terapií aliskiren/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg snížení systolického/diastolického krevního tlaku o 16,78/10,7 mmHg, které bylo signifikantně větší než monoterapie hydrochlorothiazidem 25 mg.

V další klinické studii byla účinnost a bezpečnost přípravku Sprimeo HCT hodnocena u 489 obézních pacientů s hypertenzí, kteří neodpovídali na terapii hydrochlorothiazidem 25 mg (výchozí systolický/diastolický krevní tlak 149,4/96,8 mmHg). U této obtížně léčitelné populace vyvolal Sprimeo HCT snížení krevního tlaku (systolický/diastolický) o 15,8/11,9 mmHg, ve srovnání s kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 15,4/11,3 mmHg, pro amlodipin/hydrochlorothiazid 13,6/10,3 mmHg a pro monoterapii hydrochlorothiazidem 8,6/7,9 mmHg. Bezpečnost této terapie byla srovnatelná s monoterapií hydrochlorothiazidem.

V randomizované klinické studii se 183 pacienty se závažnou hypertenzí (průměrný diastolický tlak u sedících pacientů byl ≥ 105 a < 120 mmHg) se ukázalo, že volitelné přidání hydrochlorothiazidu 25 mg k léčbě aliskirenem bylo pro snížení krevního tlaku bezpečné a účinné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aliskiren

Absorpce

Po perorálním podání bylo nejvyšší koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3%. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje C_{\max} o 85% a AUC o 70%. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

Distribuce

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické bílkoviny je střední (47-51%) a není závislá na koncentraci.

Metabolismus a eliminace

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je vylučován převážně stolicí v nezměněné formě (perorální radioaktivní vyloučená dávka = 91%). Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4% metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4. Po perorálním podání je přibližně 0,6% z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l/h.

Linearita

Expozice aliskirenu vzrůstá poněkud více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6násobnému zvýšení AUC, resp. C_{\max} . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchylku od proporcionality dávky nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Absorpce hydrochlorothiazidu po perorálním podání je rychlá (t_{\max} okolo 2 hod.). Zvýšení průměrné AUC je lineární a v terapeutickém rozmezí závislé na dávce.

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je 70% po perorálním podání.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid se váže na bílkoviny séra (40-70%), převážně na sérový albumin. Hydrochlorothiazid se také kumuluje v erytrocytech, přibližně na 3násobek hladiny v plazmě.

Metabolismus a eliminace

Hydrochlorothiazid se vylučuje převážně v nezměněné formě. Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6-15 hodin v konečné eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu a pokud je podáván jednou denně, je kumulace minimální. Více než 95% absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu.

Aliskiren/hydrochlorothiazid

Po perorálním podání přípravku Sprimeo HCT tablety je průměrná doba k dosažení vrcholu koncentrace v plazmě 1 hodina pro aliskiren a 2,5 hodiny pro hydrochlorothiazid.

Rychlost a rozsah absorpce přípravku Sprimeo HCT jsou ekvivalentní biologické dostupnosti aliskirenu a hydrochlorothiazidu, jako když jsou podávány samostatně formou monoterapie. Pozorované účinky vlivu potravy na Sprimeo HCT byly podobné jako při monoterapii jednotlivými látkami.

Charakteristika pacientů

Sprimeo HCT se ukázal být účinné antihypertenzivum při dávkování jednou denně bez ohledu na věk, pohlaví, tělesnou hmotnost (BMI) nebo etnickou příslušnost.

U pacientů s mírným až středně závažným onemocněním jater není farmakokinetika aliskirenu výrazně ovlivněna. Proto není u pacientů s mírnou až střední poruchou funkce jater nutná úprava zahajovací dávky přípravku Sprimeo HCT. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater, léčených přípravkem Sprimeo HCT, nejsou údaje dostupné. Přípravek Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.2 a 4.4). Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 8násobné zvýšení hodnoty AUC. Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů s anurií nebo závažnou poruchou funkce ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a současné podání Sprimeo HCT s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna C_{max} méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podávání aliskirenu u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

U starších pacientů není nutná úprava počáteční dávky přípravku Sprimeo HCT. Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky.

U dětských pacientů nejsou farmakokinetické údaje dostupné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické studie bezpečnosti s aliskirenem neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu. Ve 2 leté studii na potkanech a 6 měsíční studii na transgenních myších nebyl zjištěn žádný kancerogenní potenciál aliskirenu. U potkanů po dávce 1 500 mg/kg/den byl nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cekální adenokarcinom, které nebyly statisticky signifikantní. Aliskiren postrádal jakýkoli mutagenní potenciál, embryo-fetální toxicitu nebo teratogenitu. Fertilita, prenatální a postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny.

Předklinické hodnocení podporující podání hydrochlorothiazidu lidem zahrnovalo *in vitro* testy genotoxicity, reprodukční toxicity a studie kancerogenity na hlodavcích. Pro hydrochlorothiazid jsou dostupné rozsáhlé klinické údaje, které jsou uvedeny v odpovídajících oddílech.

Nález pozorovaný ve 2- a 13-týdenních studiích toxicity byly shodné s těmi, které se dříve objevily po aliskirenu nebo hydrochlorothiazidu v monoterapii. Nebyly zjištěny žádné nové nebo neočekávané nálezy v souvislosti s podáváním u lidí. V 13-týdenní studii toxicity u potkanů se objevila zvýšená buněčná vakuolizace v oblasti zona glomerulosa nadledvin. Nález byl zjištěn u zvířat léčených hydrochlorothiazidem, ale nikoli u zvířat, které dostávaly samotný aliskiren nebo placebo. Není prokázáno, že by tyto nálezy vzrůstaly u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid, protože se jen v minimální míře vyskytovaly u všech zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Mohohydrát laktosy
Pšeničný škrob
Povidon
Magnesium-stearát
Bezvodý oxid křemičitý
Mastek

Potahová vrstva:

Mastek
Hypromelosa
Makrogol
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PA/Alu/PVC - Alu blistry:

Jedno balení obsahuje 7, 14, 28, 30, 50 nebo 56 tablet.

Vícečetné balení obsahuje 90, 98 nebo 280 tablet.

PVC/polychlorotrifluoroetylén (PCTFE) - Alu blistry:

Jedno balení obsahuje 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 nebo 98 tablet.

Jedno balení (jednodávkový, perforovaný blistr) obsahuje 56 x 1 tableta.

Vícečetné balení obsahuje 280 tablet.

Vícečetné balení (jednodávkový, perforovaný blistr) obsahuje 98 x 1 tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení nebo síly léčivého přípravku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/683/041-060

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23.06.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskiren-fumarát) a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Pomocné látky: Jedna tableta obsahuje lactosum monohydricum 50 mg a pšeničný škrob 49 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Světležlutá, bikonvexní, oválná potahovaná tableta s potiskem "CVV" na jedné straně a "NVR" na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze dospělých.

Sprimeo HCT je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven po samotném aliskirenu nebo samotném hydrochlorothiazidu.

Sprimeo HCT je indikován jako substituční léčba u pacientů s adekvátně upraveným krevním tlakem po aliskirenu a hydrochlorothiazidu, podávaných souběžně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka přípravku Sprimeo HCT je jedna tableta denně. Sprimeo HCT by měl být užíván jednou denně s malým množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejnou dobu. Grapefruitová šťáva by neměla být podávána současně se Sprimeo HCT.

Antihypertenzní účinek se většinou projeví během 1 týdne a maximálního účinku je dosaženo obvykle za 4 týdny.

Dávkování u pacientů s nedostatečně upraveným krevním tlakem monoterapií aliskirenem nebo hydrochlorothiazidem

Před změnou na fixní kombinaci je možné doporučit individuální titraci dávky každé ze dvou komponent. Jestliže je to klinicky vhodné, je možné uvažovat o přímé změně z monoterapie na fixní kombinaci.

Sprimeo HCT 300 mg /25 mg může být podáván pacientům, u kterých není krevní tlak adekvátně korigován samotným aliskirenem 300 mg nebo hydrochlorothiazidem 25 mg, nebo přípravkem Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg nebo Sprimeo HCT 150 mg/25 mg.

Jestliže po 2-4 týdnech léčby není krevní tlak upraven, může být dávka titrována až do maximální dávky přípravku Sprimeo HCT 300 mg/25 mg jednou denně. Dávkování by mělo být individualizováno a upraveno podle klinické odpovědi pacienta.

Dávkování při substituční léčbě

U pacientů, kteří užívají tablety aliskirenu a hydrochlorothiazidu separátně, je možné s výhodou přejít na fixní kombinaci přípravku Sprimeo HCT, který obsahuje stejné dávky jednotlivých léčivých látek.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 5.2). S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Sprimeo HCT kontraindikován u pacientů s anurií a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (hodnota glomerulární filtrace (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Současné podání Sprimeo HCT s blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) nebo inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava počáteční dávky (viz bod 5.2). Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

Starší pacienti (nad 65 let)

Doporučená počáteční dávka aliskirenu u starších pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

Děti

Podávání přípravku Sprimeo HCT dětem a mladistvým do 18 let se vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1) nebo na jiné látky sulfoamidových derivátů.
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Dědičný nebo idiopaticky angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Anurie.
- Závažná porucha funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Refrakterní hypokalémie, hyponatrémie, hyperkalcémie a symptomatická hyperurikémie.
- Závažná porucha funkce jater.
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itraconazolem, dvěma silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), a jinými účinnými P-gp inhibitory (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, mozková mrtvice, hyperkalémie a změny funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron kombinací aliskirenu s inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin II (ARB) se proto nedoporučuje.

Užití aliskirenu v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3).

Srdeční selhání

Aliskiren má být užíván s opatrností u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním (New York Heart Association (NYHA) funkční třída III-IV). Kvůli omezeným datům o účinnosti a bezpečnosti by měl být Sprimeo HCT používán opatrně u pacientů se srdečním selháním.

Angioedém

U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka), stejně tak jako u jiných látek, které ovlivňují renin-angiotenzinový systém.

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru)(viz bod 4.8).

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytne angioedém, měla by být léčba přípravkem Sprimeo HCT okamžitě ukončena a zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, měl by být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí tekutin

U pacientů s deplecí sodíku a/nebo u pacientů s hypovolémií, jako například pacienti dostávající vysoké dávky diuretik, se může vyskytnout symptomatická hypotenze po zahájení léčby přípravkem Sprimeo HCT. Sprimeo HCT by měl být užíván pouze po úpravě hladiny sodíku a/nebo hypovolémie.

Nerovnováha elektrolytů

Léčba přípravkem Sprimeo HCT by měla být zahájena pouze po úpravě hypokalémie a hypomagnesémie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalémie nebo zhoršit již existující hypokalémii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenálním (kardiogenním) poškozením ledvin, by měla být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalémie, má být podávání přípravku Sprimeo HCT přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku. Ačkoli se při užívání thiazidových diuretik může objevit hypokalémie, může souběžné podávání aliskirenu snížit hypokalémii vyvolanou diuretiky. Riziko hypokalémie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů a pacientů se souběžnou léčbou kortikosteroidy nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH) (viz body 4.5 a 4.8).

Naopak, po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Užití aliskirenu v kombinaci s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.5 a 4.8).

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatrémie a hypochlorémické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatrémii. Byla pozorována hyponatrémie doprovázená neurologickými příznaky (nevolnost, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem by měla být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatrémie. V případě závažné nebo rychlé hyponatrémie, vyvíjející se během léčby přípravkem Sprimeo HCT, by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natrémie.

Nebylo prokázáno, že by Sprimeo HCT snižoval nebo předcházel hyponatrémii vyvolané diuretiky. Deficit chloridu je zpravidla mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Sprimeo HCT má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštítných tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Porucha funkce ledvin a jejich transplantace

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotemii. Při léčbě přípravkem Sprimeo HCT je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů včetně draslíku, kreatininu a kyseliny močové. Přípravek Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo anurií (viz bod 4.3).

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) není nutná úprava dávkování.

U pacientů, kteří v nedávné době podstoupili transplantaci ledvin, nejsou zkušenosti s podáváním přípravku Sprimeo HCT.

Opatrnosti je zapotřebí, stejně tak jako u jiných látek ovlivňujících renin-angiotenzinový systém, pokud je aliskiren podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolémie (např. v důsledku ztráty krve, závažného nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. Současné podání aliskirenu s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²). V postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem by měla být okamžitě ukončena.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivním onemocněním jater by měly být thiazidy podávány opatrně, protože menší změny v rovnováze tekutin nebo elektrolytů mohou vyvolat jaterní kóma. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava počáteční dávky. Nejsou dostupné žádné údaje o použití přípravku Sprimeo HCT u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Sprimeo HCT kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2).

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou s přípravkem Sprimeo HCT klinické zkušenosti.

Středně silné inhibitory P-gp

Souběžné užívání aliskirenu 300 mg s ketokonazolem 200 mg nebo verapamilem 240 mg vedlo ke zvýšení AUC aliskirenu o 76%, respektive 97%. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván se středně silnými inhibitory, jako je ketokonazol nebo verapamil (viz bod 4.5).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako s jinými vasodilátory je u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně, nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyotaptií indikována zvláštní opatrnost.

Stenóza renální arterie a renovaskulární hypertenze

Data z kontrolované klinické studie o podávání přípravku Sprimeo HCT pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny nejsou dostupná. Přesto, stejně jako u jiných látek ovlivňujících renin-angiotenzinový systém, existuje zvýšené riziko závažné hypotenze a renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. U těchto pacientů je zapotřebí opatrnosti. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba má být ukončena.

Systémový lupus erythematodes

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematodes.

Metabolické a endokrinní účinky

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu a triacylglycerolů a kyseliny močové. U pacientů s diabetem může být nutná úprava dávkování insulinu nebo perorálních antidiabetik. Současné podání Sprimeo HCT s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus (viz bod 4.3).

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Sprimeo HCT kontraindikován u symptomatické hyperurikémie (viz bod 4.3). Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikémii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují vylučování vápníku močí a mohou způsobit intermitentní a lehké zvýšení vápníku v séru, při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů s hyperkalcémií a má být užíván pouze po korekci jakékoliv předcházející hyperkalcémie. Podávání přípravku Sprimeo HCT má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcémie. Hladiny vápníku v séru je třeba během léčby thiazidy pravidelně monitorovat. Výrazná hyperkalcémie může svědčit o skrytém hyperparathyreoidismu. Před provedením testů na funkci příštích tělísek musí být podávání thiazidů ukončeno.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby přípravkem Sprimeo HCT objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, je spojován s charakteristickou reakcí vedoucí k akutní přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Mezi příznaky patří akutní nástup snížené ostrosti zraku nebo bolest očí nastupující obvykle během několika hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčbou je co nejrychlejší zastavení léčby hydrochlorothiazidem. Pokud nitrooční tlak zůstává nekontrolovatelný, je třeba zvážit rychlou lékařskou nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou být dřívější alergie na sulfonamid nebo penicilin.

Obecně

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Sprimeo HCT ukončena.

Obdobně jako s jakoukoli antihypertenzní látkou by mohlo nepřiměřené snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo ischemickou chorobou srdeční mít za následek infarkt myokardu nebo mozkovou mrtvici.

Hypersenzitivní reakce na hydrochlorothiazid se může u pacientů vyskytnout, ale její výskyt je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi a astmatem.

Pomocné látky

Sprimeo HCT obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, s Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

Sprimeo HCT obsahuje pšeničný škrob. Vhodný pro pacienty s celiakií. Pacienti s alergií na pšenici by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace o interakcích přípravku Sprimeo HCT

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu sérového draslíku: Draslík-deplečn účinek hydrochlorothiazidu je zmírněn draslík-šetřícím účinkem aliskirenu. Avšak tento očekávaný účinek hydrochlorothiazidu na draslík v séru by mohl být potencován jinými léčivými přípravky doprovázenými ztrátou draslíku a hypokalémií (např. jiná kaliumuretická diuretika, kortikosteroidy, laxativa, adrenokortikotropní hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, G penicilin, deriváty kyseliny salicylové). Naopak, současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík nebo heparin), může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s APB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchou koncentrace draslíku v séru: Pokud je Sprimeo HCT podáván souběžně s léčivými přípravky, které jsou ovlivněny koncentrací draslíku v séru (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se periodické monitorování hladiny draslíku v séru.

Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina, neselektivní NSAID: Stejně jako jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. NSAID mohou také oslabit účinek diuretik a antihypertenzní aktivitu hydrochlorothiazidu.

U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren a hydrochlorothiazid podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání Sprimeo HCT s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

Jiné antihypertenzní látky: Antihypertenzní účinek přípravku Sprimeo HCT může být zvýšen souběžným podáváním jiných antihypertenzních látek.

Další informace o interakcích aliskirenu

Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích s aliskirenem, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrát, pioglitazon, alopurinol, isosorbid-mononitrát, digoxin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin a hydrochlorothiazid. Nebyly nalezeny žádné klinicky významné interakce. Výsledkem je, že není nutná úprava dávkování aliskirenu nebo těchto souběžně podávaných léčivých přípravků.

Interakce P-glykoproteinu: V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) shledán jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu. Rifampicin, který je induktorem P-gp, snižoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu přibližně o 50%. Jiné induktory P-gp (těžalka tečkovaná) mohou snížit biologickou dostupnost aliskirenu. Ačkoli toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a P-gp inhibitory mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou inhibitory P-gp více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

Silné inhibitory P-gp: Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávce aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu C_{max} přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a C_{max} 5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

Středně silné inhibitory P-gp: Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76%, respektive 97% zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích shledán jako dobře tolerovaný. Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižují exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

Substráty P-gp nebo slabé inhibitory: Nebyly pozorovány závažné interakce s atenololem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50%.

Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP): Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz interakce s grapefruitovou šťávou).

Grapefruitová šťáva: Podání grapefruitové šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a C_{max} aliskirenu. Při současném podání s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61% a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38%. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že grapefruitová šťáva inhibuje polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být grapefruitová šťáva podávána současně se Spimeo HCT.

Furosemid: Pokud byl aliskiren podáván souběžně s furosemidem, byly AUC a C_{\max} furosemidu sníženy o 28% a 49%. Z tohoto důvodu se doporučuje při zahájení léčby a úpravě dávek furosemidu monitorovat jeho účinky, aby se u klinických stavů s nadměrnou objemovou zátěží zabránilo možnému relativnímu poddávkování.

Warfarin: Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

Interakce s potravou: Strava s vysokým obsahem tuku podstatně snížila absorpci aliskirenu.

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu

Při souběžné aplikaci následujících léčivých přípravků s thiazidovými diuretiky může dojít k interakci:

Lithium: Renální clearance lithia je thiazidy snížena, proto může hydrochlorothiazid zvyšovat riziko toxicity lithia. Souběžné podávání lithia a hydrochlorothiazidu se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace nezbytná, doporučuje se během souběžného podávání pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes: Vzhledem k riziku hypokalémie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností se současným podáváním léčivých přípravků, které mohou vyvolat *torsades de pointes*, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik.

Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku: Hyponatrémické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků.

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin, adrenalin): Hydrochlorothiazid může snížit účinky vazopresorických aminů jako je noradrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití.

Digoxin a jiné digitalisové glykosidy: Thiazidy indukovaná hypokalémie či hypomagnesémie se mohou objevit jako nežádoucí účinky zvyšující výskyt srdečních arytmií způsobených digitalisem.

Vitamín D a soli vápníku: Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcémii u pacientů se sklonem k hyperkalcémii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.

Antidiabetika (např. inzulín a perorální antidiabetika): Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná (viz bod 4.4). Metformin by měl být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem.

Betablokátory a diazoxid: Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykémie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.

Léčivé přípravky používané k léčbě dny: Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Zvýšení dávky probenecidu a sulfínpyrazonu může být též zapotřebí. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu.

Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku: Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se přepokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.

Amantadin: Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Iontoměniče: Absorpce thiazidových diuretik, zahrnujících hydrochlorothiazid, je snížena cholestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a pryskyřice tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání pryskyřic, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.

Cytotoxické látky: Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

Nedepolarizující periferní myorelaxancia: Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek periferních myorelaxancií jako jsou deriváty kurare.

Alkohol, barbituráty nebo narkotika: Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilatací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.

Metyldopa: Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie vyskytující se při současném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy.

Jodové kontrastní látky: V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nebyl aliskiren teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na RAAS však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců, pokud byly užívány během druhého a třetího trimestru. K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit fetoplacentární perfúzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie s ohledem na riziko snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúze bez příznivého vlivu na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid by neměl být užíván k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy není možné použít jinou léčbu.

S touto kombinací nebyly provedeny žádné specifické klinické studie, proto by Sprimeo HCT neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3). Alternativní, vhodná změna léčby by měla být provedena v předstihu před plánovaným těhotenstvím. Jestliže dojde během léčby k otěhotnění, měla by být léčba přípravkem Sprimeo HCT co nejdříve ukončena.

Kojení

Není známo, zda je aliskiren vylučován do mateřského mléka. Aliskiren byl vylučován do mléka kojících potkanů.

Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka.

Používání přípravku Sprimeo HCT během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Sprimeo HCT používán během kojení, dávky by měly být co možná nejnižší.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Je nepravděpodobné, že by Sprimeo HCT ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se však musí myslet na to, že při léčbě antihypertenzivy se mohou někdy objevit závratě nebo ospalost.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid

Bezpečnost přípravku Sprimeo HCT byla hodnocena v 9 klinických studiích u více než 3 900 pacientů, zahrnujících 700 pacientů léčených déle než 6 měsíců a 190 pacientů léčených déle než 1 rok. Incidence nežádoucích účinků neukázala souvislost s pohlavím, věkem, tělesnou hmotností (BMI), rasou nebo etnickou příslušností. Léčba přípravkem Sprimeo HCT měla celkovou incidenci nežádoucích účinků až do dávky 300 mg/25 mg podobnou placebu. Nežádoucí účinky byly obecně mírné a přechodné povahy a pouze vzácně vyžadovaly přerušování léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným u přípravku Sprimeo HCT je průjem. Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku Sprimeo HCT (aliskiren a hydrochlorothiazid) a uvedené v příslušných odstavcích u jednotlivých složek se mohou objevit též u přípravku Sprimeo HCT.

Níže uvedená frekvence nežádoucích účinků je definována podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Průjem

Průjem: Průjem je nežádoucí účinek závislý na dávce aliskirenu. V kontrolovaných klinických studiích byla incidence průjmu u pacientů léčených přípravkem Sprimeo HCT 1,3% ve srovnání s 1,4% u pacientů léčených aliskirenem nebo 1,9% u pacientů léčených hydrochlorothiazidem.

Sérový draslík: Ve velkých, placebem kontrolovaných studiích se opačné účinky aliskirenu (150 mg nebo 300 mg) a hydrochlorothiazidu (12,5 mg nebo 25 mg) na draslík séra u mnoha pacientů vzájemně téměř vyrovnávaly. U jiných pacientů může být jeden nebo druhý efekt dominantní. U rizikových pacientů by mělo být v daných intervalech prováděno pravidelné stanovení hladin draslíku v séru, aby se zjistila případná elektrolytová nerovnováha (viz body 4.4 a 4.5).

Další informace o jednotlivých složkách

Další nežádoucí účinky, hlášené dříve pro jednu individuální složku, se mohou vyskytnout s přípravkem Sprimeo HCT, přestože v klinických studiích nebyly pozorovány.

Aliskiren

Léčba Aliskirenem až do dávky 300 mg měla za následek celkový výskyt nežádoucích účinků podobný placebo. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné povahy a pouze vzácně vyžadovaly vysazení léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem.

Znamé nežádoucí účinky aliskirenu jsou uvedeny v tabulce níže se stejnou konvencí, jaká byla dříve popsána u fixní kombinace.

Poruchy nervového systému	
Časté:	Závratě
Cévní poruchy	
Méně časté:	Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Průjem
Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Reakce z přecitlivělosti
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté:	Vyrážka, závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a reakcí sliznice úst
Vzácné:	Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté:	Arthralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté:	Akutní renální selhání, porucha funkce ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Periferní edém
Vyšetření	
Časté:	Hyperkalémie
Vzácné:	Pokles hemoglobinu, snížený hematokrit
Vzácné:	Zvýšení krevního kreatininu

Během léčby aliskirenem se vyskytly angioedém a reakce z přecitlivělosti. V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a reakce z přecitlivělosti během léčby aliskirenem objevily vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly také zaznamenány v postmarketingovém sledování. Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (ACE inhibitory nebo ARB).

Reakce z přecitlivělosti byly též hlášeny po uvedení na trh.

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčujícího reakci z přecitlivělosti/angioedému (zvláště potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Arthralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

Hemoglobin a hematokrit: Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anémie. Tento účinek je možné vidět také u jiných látek působících na renin-angiotenzinový systém, např. u ACEI a ARB.

Sérový draslík: Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4). Byly také hlášeny případy periferního edému, vzestup kreatininu v krvi a závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a reakcí sliznice úst.

Přípavek již není registrován

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid byl značně předepisován mnoho let, často ve vyšších dávkách než jsou obsaženy v přípravku Sprimeo HCT. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených samotnými thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu:

Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné:	Trombocytopenie, občas s purpurou
Velmi vzácné:	Agranulocytóza, útlum kostní dřeně, hemolytická anémie, leukopenie
Není známo:	Aplastická anémie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné:	Přecitlivělost
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Hypokalémie
Časté:	Hyperurikémie, hypomagnesémie, hyponatrémie
Vzácné:	Hyperkalcémie, hyperglykémie, zhoršení metabolického stavu diabetiků
Velmi vzácné:	Hypochlorémická alkalóza
Psychiatrické poruchy	
Vzácné:	Deprese, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Vzácné:	Závratě, boelsti hlavy, parestesie
Poruchy oka	
Vzácné:	Poruchy zraku
Není známo:	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem
Srdeční poruchy	
Vzácné:	Srdeční arytmie
Cevní poruchy	
Časté:	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi vzácné:	Respirační nedostatečnost (včetně pneumonitidy a plicního edému)
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Snížená chuť k jídlu, mírná nevolnost a zvracení
Vzácné:	Abdominální dyskomfort, zácpa, průjem
Velmi vzácné:	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné:	Intrahepatální cholestáza, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté:	Kopřivka a další formy vyrážky
Vzácné:	Reakce fotosenzitivity
Velmi vzácné:	Kožní reakce podobné lupusu erythematodes, reaktivace kožního lupusu erythematodes, nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza
Není známo:	Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Není známo:	Svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo:	Dysfunkce ledvin, akutní renální selhání
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	Impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Není známo:	Astenie, horečka
Vyšetření	
Velmi časté:	Zvýšení cholesterolu a triacylglycerolů
Vzácné:	Glykosurie

4.9 Předávkování

Při léčbě přípravkem Sprimeo HCT nejsou dostupné informace o předávkování. Nejpravděpodobnějším projevem předávkování by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem aliskirenu.

Předávkování hydrochlorothiazidem je doprovázeno deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratací vyplývající z nadměrné diurézy. Nejčastějšími projevy a příznaky předávkování je nauzea a ospalost. Hypokalémie může mít za následek svalové spazmy a/nebo akcentované srdeční arytmie související se souběžným užíváním digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmických léčivých přípravků. Při výskytu symptomatické hypotenze musí být zahájena podpurná léčba.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká (<2 % perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitor reninu (aliskiren) v kombinaci s diuretiky (hydrochlorothiazid), ATC kód: C09XA52

Sprimeo HCT kombinuje dvě antihypertenzní látky, které korigují krevní tlak u pacientů s esenciální hypertenzí. Aliskiren patří do skupiny přímých inhibitorů reninu a hydrochlorothiazid do skupiny thiazidových diuretik. Kombinace těchto látek s komplementárními mechanismy účinku poskytuje aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak více než každá látka samostatně.

Aliskiren

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Inhibicí reninu inhibuje aliskiren RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I a snižuje hladiny angiotenzinu I a angiotenzinu II. Zatímco ostatní látky, které inhibují RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení plazmatické reninové aktivity (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80%. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními látkami. Klinický význam účinků na PRA není v současné době znám.

U pacientů s hypertenzí aliskiren podaný jednou denně v dávce 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (s výhodou i v časných ranních hodinách) s průměrnou hodnotou T/P ratio (trough to peak ratio - poměr mezi účinkem léku na konci dávkovacího intervalu a účinkem maximálním) pro diastolický tlak až k 98% pro dávku 300 mg. 85 až 90% z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie (12 měsíců) a bylo nezávislé na věku, pohlaví, BMI a etnické příslušnosti.

Studie s kombinovanou terapií jsou dostupné pro aliskiren přidaný k diuretiku hydrochlorothiazidu, blokátoru kalciových kanálů amlodipinu a beta blokátoru atenololu. Tyto kombinace byly účinné a dobře tolerované.

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnáována s terapií ramipilem v 9-měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů (≥ 65 let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren 150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přídatnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdnu 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdnu 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferioritou aliskirenu vůči ramiprilu ve zvoleném dávkování, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášenlivost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramipilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8-týdenní studii u 754 hypertenzních starších pacientů (≥ 65 let) a velmi starých osob (30 % ≥ 75 let) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytoval statisticky významné superiority snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku nebo PKA.

V 36-měsíční studii u 820 subjektů s ischemickou dysfunkcí levé komory nebyly u aliskirenu v porovnání s placebem při současné standardní terapii pozorovány změny v remodelaci srdečních komor hodnocené jako objem levé srdeční komory na konci systoly.

Kombinovaná četnost kardiovaskulární smrti, hospitalizace pro srdeční selhání, infarktu myokardu, mozkové mrtvice a resuscitované náhlé smrti byly podobné u aliskirenu i placeba. Nicméně u pacientů léčených aliskirenem byla v porovnání s placebem významně vyšší četnost hyperkalémie, hypotenze a poruch funkce ledvin.

Aliskiren byl hodnocen z pohledu kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8 606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR < 60 ml/min/1,73 m²) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Předběžné výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cíl 1,09 ve prospěch placeba (95 % interval spolehlivosti: 0,97, 1,22, oboustranné $p=0,17$). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt závažných nežádoucích příhod u renálních komplikací (4,7 % oproti 3,3 %), hyperkalémie (36,9 % oproti 27,1 %), hypotenze (18,4 % oproti 14,6 %) a mozkové mrtvice (2,7 % oproti 2,0 %). Zvýšená četnost nefatální mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Hydrochlorothiazid

Primárním místem působení thiazidových diuretik v ledvinách je distální tubulus. Bylo prokázáno, že v kůře ledvin je receptor s vysokou afinitou, jako primární vazebné místo pro působení thiazidových diuretik a inhibici transportu NaCl v distálním tubulu. Mechanismus účinku thiazidových diuretik spočívá v inhibici společného nosiče (symporter) Na⁺Cl⁻ kompeticí o Cl⁻ místa, a tím je ovlivněn mechanismus reabsorpce elektrolytů: dochází přímo ke zvýšení vylučování sodíku a chloridů, přibližně ve stejném rozsahu, a nepřímo tímto diuretickým působením ke snížení plazmatického objemu s následným zvýšením plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu, ztráty draslíku močí a snížením hladiny draslíku v séru.

Aliskiren/hydrochlorothiazid

V klinických studiích dostávalo více než 3 900 pacientů přípravek Sprimeo HCT jednou denně.

Sprimeo HCT podávaný jednou denně pacientům s hypertenzí umožnil, v závislosti na dávce, snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku, které přetrvávalo delší dobu než celý 24hodinový dávkový interval. Antihypertenzní účinek je výrazně patrný již během 1.týdne léčby a maximálního účinku je obvykle dosaženo během 4 týdnů. Tento účinek snižující krevní tlak byl zachován v průběhu dlouhodobé léčby a byl nezávislý na věku, pohlaví, tělesné hmotnosti (BMI) a etnické příslušnosti. Antihypertenzní účinek po podání jedné dávky kombinované léčby přetrvával po dobu 24 hodin. Po vysazení léčby aliskirenem (aliskiren s nebo bez přidaného hydrochlorothiazidu) byl návrat krevního tlaku k výchozí hodnotě postupný (3-4 týdny) bez průkazu rebound efektu.

Sprimeo HCT byl studován v placebem kontrolované studii zahrnujících 2 762 pacientů s hypertenzí s diastolickým tlakem ≥ 95 mmHg a < 110 mmHg (průměrný výchozí krevní tlak byl 153,6/99,2 mmHg). V této studii vyvolal Sprimeo HCT v dávkách 150 mg/12,5 mg až 300 mg/25 mg na dávce závislý pokles krevního tlaku (systolický/diastolický) od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg, proti 7,5/6,9 mmHg po podání placeba. Vyšší snížení krevního tlaku s těmito kombinovanými dávkami byly také signifikantně vyšší, než snížení krevního tlaku po podání odpovídajících dávek samotného aliskirenu nebo hydrochlorothiazidu. Kombinace aliskirenu a hydrochlorothiazidu neutralizovala reaktivní zvýšení PRA způsobené hydrochlorothiazidem.

Pokud byl Sprimeo HCT použit u pacientů s hypertenzí s výrazně zvýšeným krevním tlakem (systolický krevní tlak ≥ 160 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 100 mmHg) byla po podání přípravku Sprimeo HCT, v dávkách od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg bez titrace dávky z monoterapie, prokázána signifikantně lepší úprava poměru systolického/diastolického krevního tlaku ($< 140/90$ mmHg) ve srovnání s odpovídajícími monoterapiemi. U této populace pacientů vyvolal Sprimeo HCT v dávkách od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg na dávce závislé snížení krevního tlaku v rozmezí od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, které bylo ve srovnání s monoterapiemi výrazně vyšší. Bezpečnost kombinované léčby byla podobná s příslušnými monoterapiemi, bez ohledu na závažnost hypertenze, přítomnost nebo absenci dalších kardiovaskulárních rizik. Hypotenze a související nežádoucí účinky byly při kombinované léčbě méně časté se zvýšeným výskytem u starších pacientů.

Ve studii, kde bylo 880 randomizovaných pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na monoterapii aliskirenem 300 mg, vyvolala kombinovaná léčba aliskiren/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg snížení systolického/diastolického krevního tlaku o 15,8/11,0 mmHg, které bylo signifikantně větší než při monoterapii aliskirenem 300 mg. Ve studii, kde bylo 722 randomizovaných pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na monoterapii hydrochlorothiazidem 25 mg, vyvolala léčba kombinovanou terapií aliskiren/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg snížení systolického/diastolického krevního tlaku o 16,78/10,7 mmHg, které bylo signifikantně větší než monoterapie hydrochlorothiazidem 25 mg.

V další klinické studii byla účinnost a bezpečnost přípravku Sprimeo HCT hodnocena u 489 obézních pacientů s hypertenzí, kteří neodpovídali na terapii hydrochlorothiazidem 25 mg (výchozí systolický/diastolický krevní tlak 149,4/96,8 mmHg). U této obtížně léčitelné populace vyvolal Sprimeo HCT snížení krevního tlaku (systolický/diastolický) o 15,8/11,9 mmHg, ve srovnání s kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 15,4/11,3 mmHg, pro amlodipin/hydrochlorothiazid 13,6/10,3 mmHg a pro monoterapii hydrochlorothiazidem 8,6/7,9 mmHg. Bezpečnost této terapie byla srovnatelná s monoterapií hydrochlorothiazidem.

V randomizované klinické studii se 183 pacienty se závažnou hypertenzí (průměrný diastolický tlak u sedících pacientů byl ≥ 105 a < 120 mmHg) se ukázalo, že volitelné přidání hydrochlorothiazidu 25 mg k léčbě aliskirenem bylo pro snížení krevního tlaku bezpečné a účinné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aliskiren

Absorpce

Po perorálním podání bylo nejvyšší koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3%. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje C_{\max} o 85% a AUC o 70%. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

Distribuce

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické bílkoviny je střední (47-51%) a není závislá na koncentraci.

Metabolismus a eliminace

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je vylučován převážně stolicí v nezměněné formě (perorální radioaktivní vyloučená dávka = 91%). Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4% metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4. Po perorálním podání je přibližně 0,6% z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l/h.

Linearita

Expozice aliskirenu vzrůstá poněkud více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6násobnému zvýšení AUC, resp. C_{\max} . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchylku od proporcionality dávky nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Absorpce hydrochlorothiazidu po perorálním podání je rychlá (t_{\max} okolo 2 hod.). Zvýšení průměrné AUC je lineární a v terapeutickém rozmezí závislé na dávce.

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je 70% po perorálním podání.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid se váže na bílkoviny séra (40-70%), převážně na sérový albumin. Hydrochlorothiazid se také kumuluje v erytrocytech, přibližně na 3násobek hladiny v plazmě.

Metabolismus a eliminace

Hydrochlorothiazid se vylučuje převážně v nezměněné formě. Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6-15 hodin v konečné eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu a pokud je podáván jednou denně, je kumulace minimální. Více než 95% absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu.

Aliskiren/hydrochlorothiazid

Po perorálním podání přípravku Sprimeo HCT tablety je průměrná doba k dosažení vrcholu koncentrace v plazmě 1 hodina pro aliskiren a 2,5 hodiny pro hydrochlorothiazid.

Rychlost a rozsah absorpce přípravku Sprimeo HCT jsou ekvivalentní biologické dostupnosti aliskirenu a hydrochlorothiazidu, jako když jsou podávány samostatně formou monoterapie. Pozorované účinky vlivu potravy na Sprimeo HCT byly podobné jako při monoterapii jednotlivými látkami.

Charakteristika pacientů

Sprimeo HCT se ukázal být účinné antihypertenzivum při dávkování jednou denně bez ohledu na věk, pohlaví, tělesnou hmotnost (BMI) nebo etnickou příslušnost.

U pacientů s mírným až středně závažným onemocněním jater není farmakokinetika aliskirenu výrazně ovlivněna. Proto není u pacientů s mírnou až střední poruchou funkce jater nutná úprava zahajovací dávky přípravku Sprimeo HCT. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater, léčených přípravkem Sprimeo HCT, nejsou údaje dostupné. Přípravek Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.2 a 4.4). Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 8násobné zvýšení hodnoty AUC. Sprimeo HCT je kontraindikován u pacientů s anurií nebo závažnou poruchou funkce ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a současné podání Sprimeo HCT s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna C_{\max} méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podávání aliskirenu u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

U starších pacientů není nutná úprava počáteční dávky přípravku Sprimeo HCT. Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky.

U dětských pacientů nejsou farmakokinetické údaje dostupné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické studie bezpečnosti s aliskirenem neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu. Ve 2 leté studii na potkaních a 6 měsíční studii na transgenních myších nebyl zjištěn žádný kancerogenní potenciál aliskirenu. U potkanů po dávce 1 500 mg/kg/den byl nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cekální adenokarcinom, které nebyly statisticky signifikantní. Aliskiren postrádal jakýkoli mutagenní potenciál, embryo-fetální toxicitu nebo teratogenitu. Fertilita, prenatální a postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny.

Předklinické hodnocení podporující podání hydrochlorothiazidu lidem zahrnovalo *in vitro* testy genotoxicity, reprodukční toxicity a studie kancerogenity na hlodavcích. Pro hydrochlorothiazid jsou dostupné rozsáhlé klinické údaje, které jsou uvedeny v odpovídajících oddílech.

Nález pozorovaný ve 2- a 13-týdenních studiích toxicity byly shodné s těmi, které se dříve objevily po aliskirenu nebo hydrochlorothiazidu v monoterapii. Nebyly zjištěny žádné nové nebo neočekávané nálezy v souvislosti s podáváním u lidí. V 13-týdenní studii toxicity u potkanů se objevila zvýšená buněčná vakuolizace v oblasti zona glomerulosa nadledvin. Nález byl zjištěn u zvířat léčených hydrochlorothiazidem, ale nikoli u zvířat, které dostávaly samotný aliskiren nebo placebo. Není prokázáno, že by tyto nálezy vzrůstaly u kombinace aliskiren/hydrochlorothiazid, protože se jen v minimální míře vyskytovaly u všech zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Mohohydrát laktosy
Pšeničný škrob
Povidon
Magnesium-stearát
Bezvodý oxid křemičitý
Mastek

Potahová vrstva:

Mastek
Hypromelosa
Makrogol
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PA/Alu/PVC - Alu blistry:

Jedno balení obsahuje 7, 14, 28, 30, 50 nebo 56 tablet.

Vícečetné balení obsahuje 90, 98 nebo 280 tablet.

PVC/polychlorotrifluoroetylén (PCTFE) - Alu blistry:

Jedno balení obsahuje 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 nebo 98 tablet.

Jedno balení (jednodávkový, perforovaný blistr) obsahuje 56 x 1 tableta.

Vícečetné balení obsahuje 280 tablet.

Vícečetné balení (jednodávkový, perforovaný blistr) obsahuje 98 x 1 tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení nebo síly léčivého přípravku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/683/061-080

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23.06.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUSTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

Přípavek již není registrován

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1 schválené registrace předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude léčivý přípravek na trhu.

Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance tak, jak byly schváleny v RMP uvedeném v modulu 1.8.2 schválené registrace, a dle případných následných aktualizací RMP schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný RMP předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný RMP předložen:

- jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik,
 - do 60 dnů po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik),
 - na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.
- PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **POVINNOST PROVÉST POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci musí předložit konečné výsledky a zprávu ze studie týkající se aktivní léčebné fáze studie ALTITUDE, jakmile bude k dispozici.	31. července 2012
Držitel rozhodnutí o registraci musí předložit aktualizovaný plán řízení rizik (RMP), který odpovídajícím způsobem popisuje všechny bezpečnostní záležitosti, farmakovigilanční aktivity a intervence určené k identifikaci, charakterizaci, prevenci nebo minimalizaci rizika.	Do měsíce od rozhodnutí Evropské komise

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PVC/PCTFE BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz "Příbalová informace".

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/010	7 potahovaných tablet
EU/1/11/683/011	14 potahovaných tablet
EU/1/11/683/012	28 potahovaných tablet
EU/1/11/683/013	30 potahovaných tablet
EU/1/11/683/014	50 potahovaných tablet
EU/1/11/683/015	56 potahovaných tablet
EU/1/11/683/016	56 potahovaných tablet (56x1; jednodávkový, perforovaný blistr)
EU/1/11/683/017	90 potahovaných tablet
EU/1/11/683/018	98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PA/ALU/PVC BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz "Příbalová informace".

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (PVC/PCTFE NEBO PA/ALU/PVC)

BLISTRY (KALENDÁŘNÍ) (PVC/PCTFE NEBO PA/ALU/PVC)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg potahované tablety
Aliskirenium/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ PVC/PCTFE BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.
49 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 2 balení po 49 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/020

280 potahovaných tablet (20x14)

EU/1/11/683/019

98 potahovaných tablet (2x49; jednodávkový, perforovaný blistr)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ
PA/ALU/PVC BLISTRY**

1. NÍZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.
30 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 3 balení po 30 tabletách.
49 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 2 balení po 49 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ PVC/PCTFE BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

98 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahující 2 balení po 49 tabletách.
280 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahující 20 balení po 14 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/019
EU/1/11/683/020

98 potahovaných tablet (2x49; jednodávkový, perforovaný blistr)
280 potahovaných tablet (20x14)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ PA/ALU/PVC BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

98 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahuje 2 balení po 49 tabletách.
280 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahuje 20 balení po 14 tabletách.
90 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahuje 3 balení po 30 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/011	98 potahovaných tablet (2x49)
EU/1/11/683/009	280 potahovaných tablet (20x14)
EU/1/11/683/007	90 potahovaných tablet (3x30)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PVC/PCTFE BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz "Příbalová informace".

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/030	7 potahovaných tablet
EU/1/11/683/031	14 potahovaných tablet
EU/1/11/683/032	28 potahovaných tablet
EU/1/11/683/033	30 potahovaných tablet
EU/1/11/683/034	50 potahovaných tablet
EU/1/11/683/035	56 potahovaných tablet
EU/1/11/683/036	56 potahovaných tablet (56x1; jednodávkový, perforovaný blistr)
EU/1/11/683/037	90 potahovaných tablet
EU/1/11/683/038	98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PA/ALU/PVC BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz "Příbalová informace".

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (PVC/PCTFE NEBO PA/ALU/PVC)

BLISTRY (KALENDÁŘNÍ) (PVC/PCTFE NEBO PA/ALU/PVC)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Primeo HCT 150 mg/25 mg potahované tablety
Aliskirenium/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ PVC/PCTFE BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.
49 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 2 balení po 49 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/040

280 potahovaných tablet (20x14)

EU/1/11/683/039

98 potahovaných tablet (2x49; jednodávkový, perforovaný blistr)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ
PA/ALU/PVC BLISTRY**

1. NÍZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.
30 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 3 balení po 30 tabletách.
49 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 2 balení po 49 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ PVC/PCTFE BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

98 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahující 2 balení po 49 tabletách.
280 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahující 20 balení po 14 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/039

98 potahovaných tablet (2x49; jednodávkový, perforovaný blistr)

EU/1/11/683/040

280 potahovaných tablet (20x14)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ PA/ALU/PVC BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

98 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahuje 2 balení po 49 tabletách.
280 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahuje 20 balení po 14 tabletách.
90 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahuje 3 balení po 30 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PVC/PCTFE BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz "Příbalová informace".

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/050	7 potahovaných tablet
EU/1/11/683/051	14 potahovaných tablet
EU/1/11/683/052	28 potahovaných tablet
EU/1/11/683/053	30 potahovaných tablet
EU/1/11/683/054	50 potahovaných tablet
EU/1/11/683/055	56 potahovaných tablet
EU/1/11/683/056	56 potahovaných tablet (56x1; jednodávkový, perforovaný blistr)
EU/1/11/683/057	90 potahovaných tablet
EU/1/11/683/058	98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PA/ALU/PVC BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz "Příbalová informace".

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (PVC/PCTFE NEBO PA/ALU/PVC)

BLISTRY (KALENDÁŘNÍ) (PVC/PCTFE NEBO PA/ALU/PVC)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ PVC/PCTFE BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.
49 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 2 balení po 49 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/060

280 potahovaných tablet (20x14)

EU/1/11/683/059

98 potahovaných tablet (2x49; jednodávkový, perforovaný blistr)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ
PA/ALU/PVC BLISTRY**

1. NÍZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.
30 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 3 balení po 30 tabletách.
49 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 2 balení po 49 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ PVC/PCTFE BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

98 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahující 2 balení po 49 tabletách.
280 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahující 20 balení po 14 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/059

98 potahovaných tablet (2x49; jednodávkový, perforovaný blistr)

EU/1/11/683/060

280 potahovaných tablet (20x14)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ PA/ALU/PVC BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskiren-fumarát) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

98 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahuje 2 balení po 49 tabletách.
280 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahuje 20 balení po 14 tabletách.
90 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahuje 3 balení po 30 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PVC/PCTFE BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz "Příbalová informace".

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/070	7 potahovaných tablet
EU/1/11/683/071	14 potahovaných tablet
EU/1/11/683/072	28 potahovaných tablet
EU/1/11/683/073	30 potahovaných tablet
EU/1/11/683/074	50 potahovaných tablet
EU/1/11/683/075	56 potahovaných tablet
EU/1/11/683/076	56 potahovaných tablet (56x1; jednodávkový, perforovaný blistr)
EU/1/11/683/077	90 potahovaných tablet
EU/1/11/683/078	98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PA/ALU/PVC BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz "Příbalová informace".

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/061	7 potahovaných tablet
EU/1/11/683/062	14 potahovaných tablet
EU/1/11/683/063	28 potahovaných tablet
EU/1/11/683/064	30 potahovaných tablet
EU/1/11/683/065	50 potahovaných tablet
EU/1/11/683/066	56 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (PVC/PCTFE NEBO PA/ALU/PVC)

BLISTRY (KALENDÁŘNÍ) (PVC/PCTFE NEBO PA/ALU/PVC)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Primeo HCT 300 mg/25 mg potahované tablety
Aliskirenium/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ PVC/PCTFE BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.
49 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 2 balení po 49 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/080

280 potahovaných tablet (20x14)

EU/1/11/683/079

98 potahovaných tablet (2x49; jednodávkový, perforovaný blistr)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ
PA/ALU/PVC BLISTRY**

1. NÍZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.
30 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 3 balení po 30 tabletách.
49 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 2 balení po 49 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/069	280 potahovaných tablet (20x14)
EU/1/11/683/067	90 potahovaných tablet (3x30)
EU/1/11/683/068	98 potahovaných tablet (2x49)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ PVC/PCTFE BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

98 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahující 2 balení po 49 tabletách.
280 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahující 20 balení po 14 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/079

98 potahovaných tablet (2x49; jednodávkový, perforovaný blistr)

EU/1/11/683/080

280 potahovaných tablet (20x14)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ “BLUE BOX”) OBSAHUJÍCÍ PA/ALU/PVC BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg potahované tablety
Aliskirenum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskiren-fumarát)
a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu a pšeničný škrob.
Další informace viz “Příbalová informace”.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

98 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahuje 2 balení po 49 tabletách.
280 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahuje 20 balení po 14 tabletách.
90 potahovaných tablet
Vícečetné balení obsahuje 3 balení po 30 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/683/068	98 potahovaných tablet (2x49)
EU/1/11/683/069	280 potahovaných tablet (20x14)
EU/1/11/683/067	90 potahovaných tablet (3x30)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg potahované tablety
Primeo HCT 150 mg/25 mg potahované tablety
Primeo HCT 300 mg/12,5 mg potahované tablety
Primeo HCT 300 mg/25 mg potahované tablety
Aliskirenium/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Primeo HCT a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Primeo HCT užívat
3. Jak se Primeo HCT užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Primeo HCT uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PRIMEO HCT A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Primeo HCT tablety obsahuje dvě léčivé látky, nazývané aliskiren a hydrochlorothiazid. Obě tyto látky pomáhají upravit vysoký krevní tlak (hypertenzi).

Aliskiren je látka, která patří do nové skupiny léčivých přípravků nazývaných inhibitory reninu. Inhibitory reninu snižují množství angiotenzinu II, který může organismus produkovat. Angiotenzin II působí zúžení cév, což zvyšuje krevní tlak. Snižování množství angiotenzinu II umožňuje uvolnění cév a tím snížení krevního tlaku.

Hydrochlorothiazid patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných thiazidová diuretika. Hydrochlorothiazid zvyšuje objem vylučované moče, čímž také snižuje krevní tlak.

Vysoký krevní tlak zvyšuje zatížení srdce a cév. Pokud toto trvá dlouhou dobu, mohou být poškozeny cévy mozku, srdce a ledvin. To může způsobit mozkovou příhodu, srdeční selhání, infarkt nebo selhání ledvin. Snižování krevního tlaku k normálním hodnotám snižuje riziko vzniku těchto příhod.

Primeo HCT se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE SPRIMEO HCT UŽÍVAT

Neužívejte Sprimeo HCT

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na aliskiren nebo hydrochlorothiazid, na deriváty sulfonamidu (léčivé přípravky užívané k léčbě plicních nebo močových infekcí) nebo na kteroukoli další složku přípravku Sprimeo HCT. Pokud si myslíte, že můžete být alergický/á, neužívejte přípravek Sprimeo HCT a požádejte o radu svého lékaře.
 - jestliže se u Vás vyskytly následující formy angioedému (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka):
 - angioedém v souvislosti s užíváním aliskirenu.
 - dědičný angioedém.
 - angioedém bez známé příčiny.
 - pokud jste déle než 3 měsíce těhotná. (Také je lepší neužívat přípravek Sprimeo HCT v časném těhotenství - viz bod Těhotenství).
 - jestliže jste mezi třetím a devátým měsícem těhotenství.
 - jestliže trpíte závažným onemocněním jater nebo ledvin.
 - pokud nejste schopni tvořit moč (anurie).
 - jestliže je hladina draslíku či sodíku v krvi příliš nízká navzdory léčbě.
 - jestliže je hladina vápníku v krvi příliš vysoká navzdory léčbě.
 - jestliže máte dnu (krystaly kyseliny močové v kloubech).
 - jestliže užíváte cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantací jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy), itrakonazol (lék užívaný k léčbě plísňových onemocnění) nebo chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).
 - jestliže máte diabetes mellitus nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen/a některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.
nebo
 - “blokátorem receptoru pro angiotenzin 2” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- Jestliže se Vás cokoli z uvedeného týká, neužívejte Sprimeo HCT a porad'te se se svým lékařem.**

Zvláštní opatření při použití přípravku Sprimeo HCT je zapotřebí

- jestliže máte poruchu funkce ledvin, lékař důkladně zvaží, zda je přípravek Sprimeo HCT pro Vás vhodný a může se rozhodnout Vás důkladně sledovat.
- jestliže jste po transplantaci ledvin.
- jestliže trpíte onemocněním jater.
- jestliže máte problémy se srdcem.
- jestliže máte angioedém (obtíže při dýchání, nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka). Pokud se tyto příznaky objeví, přestaňte užívat přípravek Sprimeo HCT a vyhledejte svého lékaře.
- jestliže máte diabetes (vysoká hladina cukru v krvi).
- jestliže máte v krvi vysokou hladinu cholesterolu nebo triglyceridů.
- jestliže trpíte onemocněním nazývaným lupus erythematosus (nazývaným také “lupus” nebo “SLE”).
- jestliže máte alergii nebo astma.
- jestliže jste léčen/a některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - “inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.
nebo
 - “blokátorem receptoru pro angiotenzin 2” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- jestliže jste na dietě s nízkým obsahem solí.

- jestliže máte příznaky nebo projevy jako jsou abnormální žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, svalové bolesti nebo křeče, máte pocit na zvracení nebo zvracíte, máte abnormálně rychlý tlukot srdce, což může být způsobeno nadměrným účinkem hydrochlorothiazidu (je obsažen v přípravku Sprimeo HCT).
- jestliže míváte po vystavení slunci kožní reakce, jako je například vyrážka.
- jestliže se objeví zhoršené vidění či bolest očí. To by mohly být příznaky zvýšení tlaku v oku, ke kterému může dojít po několika hodinách až týdnech užívání přípravku Sprimeo HCT. Pokud to není léčeno, může to vést až k trvalému poškození zraku.

Pokud se Vás cokoli z uvedeného týká, řekněte to svému lékaři.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Sprimeo HCT se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používán v tomto období (viz bod Těhotenství).

Přípravek Sprimeo HCT se nedoporučuje podávat dětem a mladistvým do 18 let věku.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Je velmi důležité, abyste svému lékaři řekli, že užíváte některý z následujících léků:

- lithium (léčivý přípravek užívaný k léčbě některých typů deprese).
- léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin.
- léky, které mohou snižovat množství draslíku v krvi, jako jsou některá diuretika (léky na odvodnění), kortikoidy, laxativa, karbenoxolon, amfotericin nebo penicilin G.
- léky, které mohou vyvolat „torsades de pointes“ (nepravidelný srdeční rytmus), jako jsou antiarytmika (léky používané k léčbě srdečních poruch) a některá antipsychotika.
- léky, které mohou snižovat množství sodíku v krvi, jako jsou některá antidepresiva, antipsychotika a léky na léčbu epilepsie (karbamazepin).
- léky užívané k úlevě od bolesti, jako jsou nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID), zahrnující selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitory).
- léky k léčbě vysokého krevního tlaku zahrnující metyldopu.
- léky pro zvýšení krevního tlaku, jako je adrenalin nebo noradrenalin.
- digoxin nebo další digitalisové glykosidy (léky užívané k léčbě srdečních poruch).
- vitamin D a soli vápníku.
- léky pro léčbu diabetu (perorální látky, jako je metformin nebo inzuliny).
- léky, které mohou zvýšit hladinu cukru v krvi, jako jsou beta blokátory a diazoxid.
- léky pro léčbu dny, jako je allopurinol.
- anticholinergní látky (léky užívané v řadě stavů, jako jsou gastrointestinální křeče, křeče močového měchýře, astma, nevolnost při cestování, svalové křeče, Parkinsonova choroba a jako pomocná léčba při anestezii).
- amantadin (k léčbě Parkinsonovy choroby, též užívaný k léčbě a prevenci některých virových onemocnění).
- cholestyramin, kolestipol a další pryskyřice (látky užívané především v léčbě vysokých hladin tuků v krvi).
- cytotoxické léky (užívané v léčbě rakoviny), jako je metotrexát nebo cyklofosamid.
- myorelaxancia (léky k relaxaci svalů, které jsou užívány během operací).
- alkohol, prášky na spaní a anestetika (léky umožňující pacientům podstoupit chirurgické a jiné výkony).
- jodové kontrastní látky (přípravky používané pro zobrazovací metody).
- léky proti zánětu kloubů.

Lékař může potřebovat změnit dávkování a/nebo udělat jiná opatření, pokud užíváte některý z následujících léků:

- furosemid, léčivý přípravek, který patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli “vodu odstraňující” tablety, které zvyšují množství tvorby moči.
- některé léky užívané k léčbě infekcí, např. ketokonazol.
- verapamil, léčivý přípravek užívaný ke snížení krevního tlaku, úpravě srdečního rytmu nebo k léčbě anginy pectoris.

Užívání přípravku Sprimeo HCT s jídlem a pitím

Sprimeo HCT užívejte jednou denně s menším množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejnou dobu. Neužívejte Sprimeo HCT společně s grapefruitovou šťávou.

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle doporučí ukončit užívání přípravku Sprimeo HCT před otěhotněním nebo co nejdříve poté, kdy zjistíte, že jste těhotná, a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Sprimeo HCT. Podávání přípravku Sprimeo HCT se během těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván, pokud jste déle než 3 měsíce těhotná, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používán po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojit. Léčba přípravkem Sprimeo HCT není doporučena matkám, které kojí. Lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Stejně jako jiné léky používané k léčbě vysokého tlaku, může i tento přípravek vyvolat pocit závratě. Jestliže pocítíte tento příznak neřidte, neobsluhujte stroje ani nevykonávejte žádné činnosti, které vyžadují soustředění.

Důležité informace o některých složkách přípravku Sprimeo HCT

Sprimeo HCT obsahuje laktosu (mléčný cukr). Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Sprimeo HCT obsahuje pšeničný škrob. Vhodný pro pacienty s celiakií. Pacienti s alergií na pšenici by neměli tento léčivý přípravek užívat.

3. JAK SE SPRIMEO HCT UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Sprimeo HCT přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá dávka přípravku Sprimeo HCT je jedna tableta denně. Tablety polykejte celé a zapíjejte je vodou. Přípravek Sprimeo HCT byste měl(a) užívat s menším množstvím jídla a nejlépe každý den ve stejnou dobu. Neužívejte Sprimeo HCT společně s grapefruitovou šťávou. V průběhu léčby Vám může lékař upravit dávku podle odpovědi krevního tlaku na léčbu.

Sprimeo HCT Vám může být předepsán také z důvodu, že předchozí léčba nesnížila krevní tlak dostatečně. V tomto případě Vám lékař řekne, jak změnit současnou léčbu na přípravek Sprimeo HCT.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Sprimeo HCT, než jste měl(a)

Pokud jste náhodou užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Sprimeo HCT, poraďte se okamžitě s lékařem. Můžete potřebovat lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Sprimeo HCT

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Sprimeo HCT, vezměte si ji, jakmile si na to vzpomenete a další dávku si vezměte v obvyklém čase. Pokud si však na to vzpomenete téměř v době, kdy máte užít další dávku, vezměte si jednoduše další dávku v obvyklém čase. **Nezdvojujte** následující dávku (dvě tablety najednou), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu

Nepřestávejte s užíváním tohoto léčivého přípravku, i když se budete cítit dobře (pokud Vám to lékař neřekne). Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepozorují žádné příznaky tohoto onemocnění. Mnoho se jich může cítit docela normálně. Je velmi důležité abyste užíval(a) tento lék přesně podle pokynů svého lékaře, a tak dosáhl(a) nejlepších výsledků a snížil(a) riziko nežádoucích účinků. Dodržujte návštěvy u svého lékaře přesto, že se budete cítit dobře.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Sprimeo HCT nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Může být nutné přerušit užívání přípravku Sprimeo HCT.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Sprimeo HCT byly:

Časté (vyskytující se u méně než 1 z 10 pacientů):

- Průjem

Pokud jde o jakoukoli kombinaci dvou léčivých látek, nelze vyloučit nežádoucí účinky doprovázející každou jednotlivou léčivou látku.

Aliskiren:

Časté (vyskytující se u méně než 1 z 10 pacientů):

- Průjem
- Bolest kloubů (artrálgie)
- Vysoká hladina draslíku v krvi
- Závratě

Méně časté (postihují méně než 1 ze 100 pacientů):

- Kožní vyrážka (to může být rovněž příznakem alergických reakcí nebo angioedému – viz níže odstavec „Vzácné“)
- Potíže s ledvinami, včetně akutního selhání ledvin (silně snížená tvorba moči)
- Otoky rukou, kotníků nebo nohou (periferní edém)
- Závažné kožní reakce (toxická epidermální nekrolýza a/nebo reakce ústní sliznice – zrudnutí, puchýřky na rtech, v oku nebo ústech, odlupování kůže, horečka)
- Nízký krevní tlak

Vzácné (postihují méně než 1 z 1 000 pacientů):

- Alergické reakce (přecitlivělost) a angioedém (příznaky, které mohou zahrnovat potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otok obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě)
- Zvýšená hladina kreatininu v krvi

Hydrochlorothiazid:

Velmi časté (vyskytující se u více než 1 z 10 pacientů):

- Nízká hladina draslíku v krvi
- Zvýšení hladiny tuků v krvi

Časté (vyskytující se u méně než 1 z 10 pacientů):

- Vysoká hladina kyseliny močové v krvi
- Nízká hladina hořčíku v krvi
- Nízká hladina sodíku v krvi
- Závratě, mdloby při postavení se
- Snížená chuť k jídlu
- Nevolnost a zvracení
- Svědivá vyrážka a jiné druhy vyrážky
- Neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci

Vzácné (postihují méně než 1 z 1 000 pacientů):

- Nízký počet krevních destiček (někdy spojený s krvácením nebo podlitinami pod kůží)
- Vysoká hladina vápníku v krvi
- Vysoká hladina cukru v krvi
- Zhoršení metabolického stavu diabetiků
- Pocity smutku (deprese)
- Nespavost
- Závratě
- Bolesti hlavy
- Mravenčení nebo necitlivost
- Poruchy zraku
- Nepravidelnost srdečního rytmu
- Nepříjemné pocity v břiše
- Zácpa
- Průjem
- Jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem
- Zvýšená citlivost kůže ke slunci
- Cukr v moči

Velmi vzácné (postihují méně než 1 z 10 000 pacientů):

- Horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech, častější infekce (chybění či nízký počet bílých krvinek)
- Bledá kůže, únava, dušnost, tmavě zbarvená moč (hemolytická anémie)
- Vyrážka, svědění, kopřivka, potíže s dechem nebo polykáním, závratě (alergické reakce)
- Zmatenost, únava, svalové záškuby a křeče, zrychlené dýchání (hypochlorémická alkalóza)
- Dýchací potíže s horečkou, kašel, pískoty, dušnost (dechová tíseň zahrnující pneumonitidu a plicní edém)
- Závažná bolest horní části břicha (zánět slinivky)
- Vyrážka na obličeji, bolest kloubů, svalové onemocnění, horečka (lupus erythematodes)
- Zánět žil s příznaky jako je vyrážka, purpurově-červené skvrny (vaskulitida)
- Těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (toxická epidermální nekrolýza)

Není známo (četnost nemůže být stanovena z dostupných údajů):

- Slabost
- Modřiny a časté infekce (aplastická anémie)
- Snížené vidění nebo bolest v očích kvůli zvýšenému tlaku (možné příznaky glaukomu s uzavřeným úhlem)
- Těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (erythema multiforme)
- Svalové křeče
- Výrazně snížený výdej moči (možné příznaky onemocnění ledvin nebo selhání ledvin), slabost (astenie)
- Horečka

5. JAK UCHOVÁVAT SPRIMEO HCT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Sprimeo HCT nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Sprimeo HCT obsahuje

- Jedna potahovaná tableta přípravku Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg obsahuje aliskirenium 150 mg (jako aliskiren-fumarát) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg. Pomocnými látkami jsou: mikrokrystalická celulóza, krospovidon, mohohydrát laktosy, pšeničný škrob, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, hypromelosa, makrogol, oxid titaničitý (E 171).
- Jedna potahovaná tableta přípravku Sprimeo HCT 150 mg/25 mg obsahuje aliskirenium 150 mg (jako aliskiren-fumarát) a hydrochlorothiazidum 25 mg. Pomocnými látkami jsou: mikrokrystalická celulóza, krospovidon, mohohydrát laktosy, pšeničný škrob, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, hypromelosa, makrogol, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172).
- Jedna potahovaná tableta přípravku Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg obsahuje aliskirenium 300 mg (jako aliskiren-fumarát) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg. Pomocnými látkami jsou: mikrokrystalická celulóza, krospovidon, mohohydrát laktosy, pšeničný škrob, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, hypromelosa, makrogol, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172).
- Jedna potahovaná tableta přípravku Sprimeo HCT 300 mg/25 mg obsahuje aliskirenium 300 mg (jako aliskiren-fumarát) a hydrochlorothiazidum 25 mg. Pomocnými látkami jsou: mikrokrystalická celulóza, krospovidon, mohohydrát laktosy, pšeničný škrob, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, hypromelosa, makrogol, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Sprimeo HCT vypadá a co obsahuje balení

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg jsou bílé, oválné potahované tablety, na jedné straně s potiskem "LCI" a "NVR" na straně druhé.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg jsou nažloutlé, oválné potahované tablety, na jedné straně s potiskem "CLL" a "NVR" na straně druhé.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg jsou fialověbílý, oválné potahované tablety, na jedné straně s potiskem "CVI" a "NVR" na straně druhé.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg jsou světležluté, oválné potahované tablety, na jedné straně s potiskem "CVV" a "NVR" na straně druhé.

Sprimeo HCT je dodáván v balení obsahujícím 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 nebo 98 tablet.

Vícečetné balení obsahuje 90 (3x30), 98 (2x49) nebo 280 (20x14) tablet.

Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení nebo síly přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uvedeny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.