

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Έκδοχα: Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg μονοϋδρική λακτόζη και 24,5 mg άμυλο σίτου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκό, αμφίκυρτο, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με εντυπωμένα τα αρχικά «LCI» στη μία πλευρά και «NVR» στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης στους ενήλικες.

Το Spimeo HCT ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με μόνο αλισκιρένη ή μόνο με υδροχλωροθειαζίδη.

Το Spimeo HCT ενδείκνυται ως θεραπεία αντικατάστασης σε ασθενείς που ρυθμίζονται επαρκώς με αλισκιρένη και υδροχλωροθειαζίδη, χορηγούμενα παράλληλα, στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως στο συνδυασμό.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση του Spimeo HCT είναι ένα δισκίο την ημέρα. Το Spimeo HCT πρέπει να λαμβάνεται με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να παίρνετε χυμό γκρέιπφρουτ μαζί με το Spimeo HCT.

Η αντιυπερτασική δράση εκδηλώνεται σε μεγάλο βαθμό μέσα σε 1 εβδομάδα και το μέγιστο αποτέλεσμα διαπιστώνεται γενικώς μέσα σε 4 εβδομάδες.

Δοσολογία σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται επαρκώς σε μονοθεραπεία με αλισκιρένη ή υδροχλωροθειαζίδη

Ενδέχεται να συνιστάται η εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης με κάθε μία από τις δύο ουσίες πριν τη μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό. Όταν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της απευθείας μετάβασης από τη μονοθεραπεία στο σταθερό συνδυασμό.

Το Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία με αλισκιρένη 150 mg ή υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg.

Εάν η αρτηριακή πίεση εξακολουθεί να μη ρυθμίζεται μετά από 2-4 εβδομάδες θεραπείας, η δοσολογία μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω μέχρι το μέγιστο Spimeo HCT 300 mg/25 mg ημερησίως. Η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

#### Δοσολογία για θεραπεία αντικατάστασης

Για λόγους ευκολίας, οι ασθενείς που λαμβάνουν αλισκιρένη και υδροχλωροθειαζίδη από ξεχωριστά δισκία μπορεί να αλλάξουν θεραπεία με ένα δισκίο Spimeo HCT σταθερού συνδυασμού, το οποίο θα περιέχει τις ίδιες δόσεις των ουσιών.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το Spimeo HCT αντενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με ανουρία και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Η ταυτόχρονη χρήση του Spimeo HCT με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AYA) ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA) αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αλισκιρένης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι 150 mg. Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών αυξάνοντας την δόση στα 300 mg.

#### Παιδιατρικοί ασθενείς

Το Spimeo HCT δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλ. παράγραφο 6.1), ή σε άλλες ουσίες προερχόμενες από τη σουλφοναμίδη.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος με αλισκιρένη.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ανουρία.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Ανθιστάμενη υποκαλιαμία, υπονατρίαμια, υπερασβεστιαμία και συμπτωματική υπερουριχαιμία.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση αλισκιρένης με κυκλοσπορίνη και ιτρακοναζόλη, δύο πολύ ισχυρούς αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και άλλων ισχυρών αναστολέων της P-gp (π.χ. κινιδίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χρήση αλισκιρένης με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Σε ευαίσθητα άτομα, έχουν αναφερθεί υπόταση, συγκοπή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαμία και αλλαγές στη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), ειδικά αν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου δεν συνιστάται ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, συνδυάζοντας αλισκιρένη με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA) ή αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AYA).

Η χρήση της αλισκιρένης σε συνδυασμό με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η αλισκιρένη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (λειτουργική κατηγορία III-IV κατά New York Heart Association (NYHA)). Το Spimeo HCT θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω των περιορισμένων δεδομένων για την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

##### Αγγειοοίδημα

Όπως με τους υπόλοιπους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα) σε ασθενείς που χρησιμοποιούν την αλισκιρένη.

Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης) (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.8). Επομένως χρειάζεται προσοχή όταν συνταγογραφείται η αλισκιρένη σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8) ειδικά στην έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστεί αγγειοοίδημα, το Spimeo HCT θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση μέχρι να υπάρξει πλήρης και επιβεβαιωμένη εξάλειψη των σημείων και συμπτωμάτων. Όταν υπάρχει προσβολή στη γλώσσα, στη γλωττίδα ή στον λάρυγγα θα πρέπει να χορηγηθεί αδρεναλίνη. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να παρέχονται τα απαραίτητα μέτρα για να διατηρηθούν ανοιχτές οι δίοδοι αέρα.

##### Ασθενείς με υπονατρίαμια ή/και μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο

Σε ασθενείς με υπονατρίαμια ή/και με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο, όπως εκείνοι που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών, μπορεί να εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με Spimeo HCT. Το Spimeo HCT θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από διόρθωση τυχόν προϋπάρχουσας υπονατρίαμιας ή/και μειωμένου ενδοαγγειακού όγκου.

### Διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Η θεραπεία με Spimeo HCT θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας και οποιασδήποτε συνυπάρχουσας υπομαγνησιαμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υποκαλιαιμίας ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία. Τα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις στις οποίες εμφανίζεται αυξημένη απώλεια καλίου, για παράδειγμα νεφροπάθειες με απώλεια άλατος και προνεφρική (καρδιογενή) νεφρική δυσλειτουργία. Αν η υποκαλιαιμία αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με την υδροχλωροθειαζιδη το Spimeo HCT θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι τη διόρθωση και σταθεροποίηση των επιπέδων του καλίου. Αν και μπορεί να αναπτυχθεί υποκαλιαιμία με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, η ταυτόχρονη θεραπεία με αλίσκιρην μπορεί να μειώσει την προκαλούμενη από διουρητικά υποκαλιαιμία. Ο κίνδυνος εμφάνισης υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ασθενείς που παρουσιάζουν ταχεία διούρηση, ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη ηλεκτρολυτών από το στόμα και ασθενείς που λαμβάνουν συγχρηγούμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Αντίστροφα, κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του καλίου ορού με την αλίσκιρην και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο ΣΡΑΑ ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχρήγηση. Η ταυτόχρονη χρήση αλίσκιρην με ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.5 και 4.8).

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υπονατριάμιας και υποχλωραιμικής αλκάλωσης ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υπονατριάμια. Έχει παρατηρηθεί υπονατριάμια, συνοδευόμενη από νευρολογικά συμπτώματα (ναυτία, προοδευτικό αποπροσανατολισμό, απάθεια). Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζιδη θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της προϋπάρχουσας υπονατριάμιας. Σε περίπτωση που αναπτύσσεται σοβαρή ή ταχεία υπονατριάμια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Spimeo HCT, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί μέχρι η νατριάμια να φτάσει στα φυσιολογικά επίπεδα.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το Spimeo HCT θα μείωνε ή θα προλάμβανε την προκαλούμενη από διουρητικά υπονατριάμια. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικώς ήπιο και συνήθως δεν απαιτείται θεραπεία.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα του καλίου, νατρίου και μαγνησίου.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία και μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προϋπάρχουσας υπερασβεστιαμίας. Το Spimeo HCT θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεστιαμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπούν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

### Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την αζωθαιμία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Όταν το Spimeo HCT χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών ορού συμπεριλαμβανομένου του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ή ανουρία (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Spimeo HCT σε ασθενείς που πρόσφατα έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

Αναφορικά με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται η αλισκιρένη παρουσία καταστάσεων που προδιαθέτουν για νεφρική δυσλειτουργία όπως υποογκαιμία (π.χ. λόγω της απώλειας αίματος, σοβαρή ή παρατεταμένη διάρροια, συνεχόμενος έμετος, κ.λπ.), καρδιακή νόσος, ηπατική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης ή νεφρική νόσος. Η ταυτόχρονη χρήση αλισκιρένης με AMEA ή AYA αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου που λάμβαναν αλισκιρένη, έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας. Σε περίπτωση που εμφανιστούν οποιαδήποτε σημάδια νεφρικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η αλισκιρένη.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Οι θειαζιδές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας ή προϊούσα ηπατική νόσο, καθώς μικρές διαταραχές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να επισπεύσουν το ηπατικό κώμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση του Spimeo HCT σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω της υδροχλωροθειαζιδικής, το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Spimeo HCT σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

### Ήπιοι αναστολείς της P-gp

Η συγχορήγηση αλισκιρένης 300 mg με κετοκοναζόλη 200 mg ή βεραπαμίλη 240 mg είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 76% ή 97% στην AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Επομένως απαιτείται προσοχή όταν η αλισκιρένη συγχορηγείται με ήπιους αναστολείς της P-gp όπως η κετοκοναζόλη ή η βεραπαμίλη (βλ. παράγραφο 4.5).

### Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, εφιστάται ιδιαίτερα η προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτής ή της μιτροειδούς βαλβίδας, ή από υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

### Στένωση της νεφρικής αρτηρίας και νεφραγγειακή υπέρταση

Δεν υπάρχουν κλινικά ελεγχόμενα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Spimeo HCT σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, ή στένωση σε μονήρες νεφρό. Ωστόσο, όπως με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης, υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος για νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας χρησιμοποιούν αλισκιρένη. Επομένως απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

### Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Έχει αναφερθεί ότι τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, προκαλούν εξάρσεις ή ενεργοποιούν τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

### Μεταβολικές επιδράσεις και επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη και να αυξήσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος στον ορό. Σε διαβητικούς ασθενείς, ενδέχεται να απαιτηθούν αναπροσαρμογές της δόσης της ινσουλίνης ή των λαμβανόμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων. Η ταυτόχρονη χρήση του Spimeo HCT με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω του συστατικού υδροχλωροθειαζίδης, το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε συμπτωματική υπερουριχαιμία (βλ. παράγραφο 4.3). Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού λόγω της μειωμένης κάθαρσης του ουρικού οξέος και μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει υπερουριχαιμία καθώς και να επισπεύσει την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας σε ευαίσθητους ασθενείς.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεστιαϊμία και μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προϋπαρχουσας υπερασβεστιαϊμίας. Το Spimeo HCT θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεστιαϊμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαϊμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπουν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

### Φωτοευαισθησία

Με θειαζιδικά διουρητικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Spimeo HCT, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν κριθεί απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προστασία περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA.

### Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδη, μια σουλφοναμίδη, έχει συσχετιστεί με μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση που έχει σαν αποτέλεσμα οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό πόνο και κατά κανόνα εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Το μη θεραπευμένο οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζίδης όσο το δυνατόν ταχύτερα. Έγκαιρη ιατρική ή χειρουργική θεραπεία μπορεί να χρειαστεί αν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες ή την πενικιλίνη.

### Γενικά

Σε περίπτωση σοβαρής και επιμένουσας διάρροιας, η θεραπεία με Spimeo HCT θα πρέπει να διακοπεί.

Όπως με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Μπορεί να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη σε ασθενείς, αλλά είναι πιθανότερες σε ασθενείς με αλλεργία και άσθμα.

### Έκδοχα

Το Spimeo HCT περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το Spimeo HCT περιέχει άμυλο σίτου. Είναι κατάλληλο για ανθρώπους με κοιλιακή νόσο. Οι ασθενείς με αλλεργία σίτου (διαφορετική από την κοιλιακή νόσο) δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις του Spimeo HCT

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό:* Η καλιοδιουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μετριάξει το καλιοσυντηρητικό αποτέλεσμα της αλίσκινης. Ωστόσο, αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμενόταν να ισχυροποιείται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που συσχετίζονται με την απώλεια καλίου και την υποκαλιαιμία (π.χ. λοιπά καλιουρητικά διουρητικά, κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH), αμφοτερικίνη, καρβενοξολόνη, πενικιλίνη G, παράγωγα σαλικυλικού οξέος). Αντιθέτως, η συγχορήγηση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ, των ΜΣΑΦ ή των παραγόντων που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού. Εάν η συγχορήγηση με έναν παράγοντα που επηρεάζει το επίπεδο καλίου στον ορό θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται προσοχή. Ο συνδυασμός αλίσκινης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού:* Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού όταν το Spimeo HCT χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδος, αντιαρρυθμικά).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), περιλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2 αναστολείς), ακετυλοσαλικυλικού οξέος και μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ:* Όπως και με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση της αλίσκινης. Τα ΜΣΑΦ μπορούν επίσης να μειώσουν το διουρητικό και αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της υδροχλωροθειαζίδης.

Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς) η χορήγηση αλίσκινης και υδροχλωροθειαζίδης ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση του Spimeo HCT με ένα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

*Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:* Η αντιυπερτασική δράση του Spimeo HCT μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων.

### Πρόσθετες πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αλίσκινης

Ο συνδυασμός αλίσκινης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).



Ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες της αλισκιρένης περιλαμβάνουν ακενοκουμαρόλη, ατενολόλη, σελεκοξίμπη, φαινοφιβράτη, πιογλιταζόνη, αλλοπουρινόλη, ισοσροβίδη-5-μονονιτρική, διγοξίνη, μεθορμίνη, αμλοδιπίνη, ατορβαστατίνη, σιμετιδίνη και υδροχλωροθειαζίδη. Δεν έχουν εντοπιστεί κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις. Ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης της αλισκιρένης ή των παραπάνω συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

*Αλληλεπιδράσεις της P-γλυκοπρωτεΐνης:* Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gr) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύρια εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης. Η ριφαμπικίνη, η οποία είναι επαγωγέας της P-gr, μείωσε την βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης κατά περίπου 50% σε μια κλινική μελέτη. Άλλοι επαγωγείς της P-gr (St. John's wort [βαλσαμόχορτο]) μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης. Μολονότι αυτό δεν έχει διερευνηθεί για την αλισκιρένη, είναι γνωστό ότι η P-gr ελέγχει επίσης την πρόσληψη διαφόρων υποστρωμάτων από τους ιστούς και οι αναστολείς της P-gr μπορούν να αυξήσουν το κλάσμα της συγκέντρωσης στους ιστούς προς τη συγκέντρωση στο πλάσμα. Επομένως, οι αναστολείς της P-gr μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του φαρμάκου στους ιστούς περισσότερο από ότι τα επίπεδα στο πλάσμα. Η πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με το φάρμακο στο P-gr σημείο φαίνεται να εξαρτάται από το βαθμό αναστολής αυτού του μεταφορέα.

*Ισχυροί αναστολείς της P-gr:* Μία μελέτη αλληλεπίδρασης εφάπαξ δόσης του φαρμάκου σε υγιείς εθελοντές έχει δείξει ότι η κυκλοσπορίνη (200 και 600 mg) αυξάνει την  $C_{max}$  της αλισκιρένης 75 mg κατά 2,5 φορές περίπου και την AUC κατά 5 φορές περίπου. Η αύξηση μπορεί να είναι μεγαλύτερη με υψηλότερες δόσεις αλισκιρένης. Σε υγιείς εθελοντές, η ιτρακοναζόλη (100 mg) αυξάνει την AUC και την  $C_{max}$  της αλισκιρένης (150 mg) μέχρι 6,5-φορές και 5,8-φορές, αντίστοιχα. Επομένως, αντενδείκνυται η συγχορήγηση της αλισκιρένης με ισχυρούς αναστολείς της P-gr (βλ. παράγραφο 4.3).

*Ήπιοι αναστολείς της P-gr:* Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης (200 mg) ή βεραπαμίλης (240 mg) με αλισκιρένη (300 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 76% ή 97% στην AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Η αλλαγή στα επίπεδα του πλάσματος της αλισκιρένης κατά την παρουσία της κετοκοναζόλης ή βεραπαμίλης αναμένεται να είναι μέσα στα όρια τα οποία θα μπορούσαν να επιτευχθούν εάν διπλασιαζόταν η δόση της αλισκιρένης. Δόσεις αλισκιρένης μέχρι 600 mg ή διπλάσιες της υψηλότερης συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης έχει φανεί να είναι καλά ανεκτές σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι συγχορήγηση αλισκιρένης με κετοκοναζόλη ενισχύει την απορρόφηση της αλισκιρένης από το γαστρεντερικό σύστημα και μειώνει την χολική απέκκριση. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν η αλισκιρένη χορηγείται με κετοκοναζόλη, βεραπαμίλη ή με άλλους ήπιους αναστολείς της P-gr (κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, αμιδαρόνη).

*Υποσπρώματα ή ασθενείς αναστολείς της P-gr:* Δεν έχουν παρατηρηθεί σχετικές αλληλεπιδράσεις με την ατενολόλη, διγοξίνη, αμλοδιπίνη ή την σιμετιδίνη. Όταν χορηγήθηκε με ατορβαστατίνη (80 mg), η AUC και η  $C_{max}$  σε σταθερή κατάσταση της αλισκιρένης (300 mg) αυξήθηκαν κατά 50%.

*Αναστολείς πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (ΠΜΟΑ):* Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αλισκιρένη μπορεί να είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων. Επομένως, υπάρχει το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων μεταξύ αναστολέων ΠΜΟΑ και αλισκιρένης, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. αλληλεπίδραση με χυμό γκρέιπφρουτ).

*Χυμός γκρέιπφρουτ:* Η χορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ μαζί με αλισκιρένη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και της  $C_{max}$  της αλισκιρένης. Η συγχορήγηση με αλισκιρένη 150 mg οδήγησε σε μείωση 61% της AUC της αλισκιρένης και η συγχορήγηση με αλισκιρένη 300 mg οδήγησε σε μείωση 38% της AUC της αλισκιρένης. Αυτή η μείωση πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή που προκαλεί ο χυμός γκρέιπφρουτ στην διαμεσολαβούμενη μέσω πολυπεπτιδίων που μεταφέρουν οργανικά ανιόντα πρόσληψη της αλισκιρένης μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επομένως, λόγω του κινδύνου της θεραπευτικής αποτυχίας, ο χυμός γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το Spimeo HCT.

*Φουροσεμίδη:* Όταν η αλισκιρένη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με φουροσεμίδη, η AUC και η  $C_{max}$  της φουροσεμίδης μειώθηκαν κατά 28% και 49%, αντίστοιχα. Συνεπώς, συνιστάται η παρακολούθηση των επιδράσεων κατά την έναρξη και προσαρμογή της θεραπείας της φουροσεμίδης προς αποφυγή πιθανής μειωμένης δράσης σε κλινικές περιπτώσεις υπερφόρτωσης όγκου.

*Βαρφαρίνη:* Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

*Αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα:* Έχει φανεί ότι γεύματα με υψηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν σημαντικά την απορρόφηση της αλισκιρένης.

#### Πρόσθετες πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης

Όταν χορηγούνται παράλληλα, τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με θειαζιδικά διουρητικά:

*Λίθιο:* Οι θειαζίδες μειώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου, επομένως, με την υδροχλωροθειαζίδα ενδέχεται να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας του λιθίου. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση λιθίου και υδροχλωροθειαζίδης. Εάν αυτός ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό κατά την συγχορήγηση.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes):* Λόγω του κινδύνου υποκαλιαιμίας, η υδροχλωροθειαζίδα πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes), ιδίως αντιαρρυθμικά κλάσεως Ia και III και μερικά αντιψυχωσικά.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το επίπεδο του νατρίου στον ορό:* Η υπονατριαιμική δράση των διουρητικών μπορεί να ενταθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων όπως τα αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, κλπ. Ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη μακροχρόνια χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

*Αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη):* Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να μειώσει την ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες όπως η νοραδρεναλίνη. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης είναι αβέβαιη και δεν αρκεί για να αποκλειστεί η χρήση τους.

*Διγοξίνη ή άλλες γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:* Η επαγόμενη από θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαίμια μπορεί να παρουσιαστούν ως ανεπιθύμητες ενέργειες, που ευνοούν την εκδήλωση επαγόμενων από δακτυλίτιδα καρδιακών αρρυθμιών.

*Βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου:* Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βιταμίνη D ή άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου του ορού. Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερασβεστιαμία (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμός, κακοήθεια ή νόσους που διαμεσολαβούνται από την βιταμίνη D) με την αύξηση της σωληναριακής επαναπορρόφησης του ασβεστίου.

*Αντιδιαβητικοί παράγοντες (π.χ. ινσουλίνη και λαμβανόμενοι από το στόμα αντιδιαβητικοί παράγοντες):* Οι θειαζίδες μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος. (βλ. παράγραφο 4.4). Η μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τη λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με την υδροχλωροθειαζίδα.

*B-αναστολείς και διαζοξίδη:* Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική επίδραση της διαζοξίδης.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας:* Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές των δόσεων των ουρικοζουρητικών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης της προβενεσίδης ή της σουλφινοπυραζόνης. Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσει την επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Αντιχολινεργικοί παράγοντες και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την κινητικότητα του στομάχου:* Η βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη), προφανώς λόγω της μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου. Αντίθετα, αναμένεται ότι οι προκινητικές ουσίες όπως η σισαπρίδη μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών.

*Αμανταδίνη:* Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η αμανταδίνη.

*Ρητίνες ανταλλαγής ιόντων:* Η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, περιλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μειώνεται από τη χολεστυραμίνη ή την κολεστιπόλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπο-θεραπευτικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών. Ωστόσο, η ρύθμιση της δοσολογίας της υδροχλωροθειαζίδης και της ρητίνης, έτσι ώστε η υδροχλωροθειαζίδα να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση των ρητινών, δυνητικά θα ελαχιστοποιήσει την αλληλεπίδραση.

*Κυτταροτοξικοί παράγοντες:* Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν την νεφρική αποβολή κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους επιδράσεις.

*Μη εκπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών:* Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενισχύουν τη δράση των μυοσκελετικών χαλαρωτικών όπως των παραγώγων του κουραρίου.

*Οινόπνευμα, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά:* Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με ουσίες που επίσης μειώνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. μειώνοντας τη δραστηριότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος ή την άμεση αγγειοδιαστολή) μπορεί να ενισχύσει την ορθοστατική υπόταση.

*Μεθυλντόπα:* Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας που παρουσιάστηκαν με την ταυτόχρονη χρήση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπας.

*Σκιαγραφικοί παράγοντες ιωδίου:* Σε περίπτωση επαγόμενης από διουρητικά αφυδάτωσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά με υψηλές δόσεις ιωδιούχων σκευασμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατωθούν εκ νέου πριν από τη χορήγηση.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της αλισκιρένης σε έγκυες γυναίκες. Η αλισκιρένη δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3). Άλλες ουσίες, οι οποίες δρουν άμεσα στο ΣΡΑΑ, έχουν συσχετιστεί με σοβαρές εμβρυϊκές δυσπλασίες και θάνατο του νεογνού, όταν χρησιμοποιούνται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά την εγκυμοσύνη, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βασιζόμενοι στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εμβryo-πλακουντική άρδευση και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία, λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου του πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς την ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις, όπου καμία άλλη θεραπεία δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες κλινικές μελέτες με αυτόν το συνδυασμό, επομένως δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται το Spimeo HCT κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες που σκοπεύουν να μείνουν έγκυες και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί η μετάβαση σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία. Εάν κατά τη θεραπεία διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η λήψη του Spimeo HCT πρέπει να διακοπεί το συντομότερο δυνατό.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλισκιρένη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η αλισκιρένη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των αρουραίων.

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις προκαλούν έντονη διούρηση που μπορεί να αναστείλει την παραγωγή γάλακτος.

Η χρήση του Spimeo HCT δεν συνιστάται κατά το θηλασμό. Εάν το Spimeo HCT χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό, θα πρέπει να χορηγείται σε όσο το δυνατόν χαμηλότερη δοσολογία.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Το Spimeo HCT είναι απίθανο να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η λήψη αντιυπερτασικής θεραπείας μπορεί ενίοτε να προκαλέσει ζάλη ή υπνηλία.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Συνδυασμός αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης

Η ασφάλεια του Spimeo HCT έχει αξιολογηθεί σε 9 κλινικές δοκιμές με περισσότερους από 3.900 ασθενείς, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται πάνω από 700 που έλαβαν θεραπεία για περισσότερους από 6 μήνες και 190 για περισσότερο από 1 έτος. Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν παρουσίαζε κάποια συσχέτιση με το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, τη φυλή ή την εθνότητα. Η θεραπεία με Spimeo HCT είχε μία αντίστοιχη με το εικονικό φάρμακο συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε δόσεις έως και 300 mg/25 mg. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικώς ήπιες και παροδικής φύσεως και η διακοπή της θεραπείας απαιτήθηκε όχι συχνά. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου που παρατηρήθηκε με το Spimeo HCT είναι η διάρροια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του Spimeo HCT (αλισκιρένη και υδροχλωροθειαζίδη) και αναφέρονται στις αντίστοιχες παραγράφους για τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να συμβούν με το Spimeo HCT.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατίθενται παρακάτω ορίζεται με τη χρήση του εξής κανόνα: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**

Συχνές	Διάρροια
--------	----------

*Διάρροια:* Η διάρροια αποτελεί μία σχετιζόμενη με τη δόση ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο της αλισκιρένης. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Spimeo HCT ήταν 1,3% σε σύγκριση με το 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αλισκιρένη ή 1,9% με υδροχλωροθειαζίδη.

*Κάλιο ορού:* Σε μία μεγάλη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, οι αντίθετες επιδράσεις της αλισκιρένης (150 mg ή 300 mg) και της υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg ή 25 mg) στο κάλιο του ορού, κατά προσέγγιση αντιστάθμισαν η μία την άλλη σε πολλούς ασθενείς. Σε άλλους ασθενείς, μπορεί να είναι κυρίαρχη η μία ή η άλλη επίδραση. Σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικοί προσδιορισμοί του καλίου στον ορό σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα, προκειμένου να εντοπιστεί πιθανή διαταραχή του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλ. παραγράφους 4.4. και 4.5).

### Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα μεμονωμένα συστατικά

Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να παρουσιαστούν και με το Spimevo HCT, ακόμη κι εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές.

#### Αλισκιρένη

Η θεραπεία με αλισκιρένη έως και 300 mg οδήγησε σε μία παρόμοια με το εικονικό φάρμακο συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικώς ήπιες και παροδικές και χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας όχι συχνά. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου είναι η διάρροια.

Οι γνωστές ανεπιθύμητες αντιδράσεις της αλισκιρένης παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα χρησιμοποιώντας τον ίδιο κανόνα που περιγράφεται παραπάνω για τον σταθερό συνδυασμό.

<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Ζάλη
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές:	Υπόταση
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Διάρροια
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Σπάνιες:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Όχι συχνές:	Εξάνθημα, σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένης τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου
Σπάνιες:	Αγγειοοίδημα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Συχνές:	Αρθραλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Όχι συχνές:	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Όχι συχνές:	Οίδημα περιφερικό
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Συχνές:	Υπερκαλιαιμία
Σπάνιες:	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος
Σπάνιες:	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη

Αγγειοοίδημα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, αγγειοοίδημα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη εμφανίστηκαν σπάνια με ποσοστά εμφάνισης συγκρίσιμα με θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή με τα φάρμακα σύγκρισης.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα). Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν επίσης αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων που υποδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας/αγγειοοίδημα (ιδιαίτερα δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη) οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχει παρατηρηθεί αρθραλγία. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό συνέβη ως συνέπεια της αντίδρασης υπερευαισθησίας.

*Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης:* Παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη (μέση μείωση περίπου 0,05 mmol/l και 0,16 του ποσοστιαίου όγκου αντίστοιχα). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας. Αυτές οι επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλους παράγοντες που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, όπως τους ΑΜΕΑ και τους ΑΥΑ.

*Κάλιο ορού:* Αυξήσεις του καλίου ορού έχουν παρατηρηθεί με αλισκιρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο σύστημα ΣΡΑΑ ή με ΜΣΑΦ. Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση. Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου νεφρική δυσλειτουργία και περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4). Υπάρχουν επίσης αναφορές περιφερικού οιδήματος, αύξησης της κρεατινίνης αίματος και σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένης τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου.

### Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη χορηγείται εκτεταμένα εδώ και πολλά χρόνια, συχνά σε υψηλότερες δόσεις από αυτές που περιέχεται στο Spimeo HCT. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης:

#### **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

Σπάνιες:	Θρομβοπενία, μερικές φορές με πορφύρα
Πολύ σπάνιες:	Ακοκκιοκυτταραιμία, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία
Μη γνωστές:	Απλαστική αναιμία

#### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Πολύ σπάνιες:	Υπερευαισθησία
---------------	----------------

#### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

Πολύ συχνές:	Υποκαλιαιμία
Συχνές:	Υπερουριχαιμία, υπομαγνησιαιμία, υπονατρίαζα
Σπάνιες:	Υπερασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
Πολύ σπάνιες:	Υποχλωρειαμική αλκάλωση

#### **Ψυχιατρικές διαταραχές**

Σπάνιες:	Κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου
----------	---------------------------------

#### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Σπάνιες:	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία
----------	-------------------------------

#### **Οφθαλμικές διαταραχές**

Σπάνιες:	Μείωση οπτικής οξύτητας
Μη γνωστές:	Οξύ γλαύκωμα κλειστής-γωνίας

#### **Καρδιακές διαταραχές**

Σπάνιες:	Καρδιακές αρρυθμίες
----------	---------------------

#### **Αγγειακές διαταραχές**

Συχνές:	Ορθοστατική υπόταση
---------	---------------------

#### **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου**

Πολύ σπάνιες:	Αναπνευστική δυσχέρεια (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
---------------	--

#### **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**

Συχνές:	Μειωμένη όρεξη, ήπια ναυτία και έμετος
Σπάνιες:	Κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
Πολύ σπάνιες:	Παγκρεατίτιδα

#### **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**

Σπάνιες:	Ενδοηπατική χολόσταση, ίκτερος
----------	--------------------------------

#### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Συχνές:	Κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος
Σπάνιες:	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας
Πολύ σπάνιες:	Δερματικές αντιδράσεις που μοιάζουν με δερματικό ερυθρηματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθρηματώδους λύκου, νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Μη γνωστές:	Πολύμορφο ερύθημα



**Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**

Μη γνωστές: Μυϊκός σπασμός

**Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

Μη γνωστές: Νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια

**Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**

Συχνές: Ανικανότητα

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

Μη γνωστές: Εξασθένηση, πυρεξία

**Παρακλινικές εξετάσεις**

Πολύ συχνές: Αύξηση στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων

Σπάνιες: Γλυκοζουρία

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Spimeo HCT. Η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με τη μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατριάιμία) και αφυδάτωση ως αποτέλεσμα της υπερβολικής διούρησης. Τα συχνότερα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς και/ή να εντείνει καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με την παράλληλη χρήση γλυκοσιδών δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων. Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική θεραπεία.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, η κάθαρση μέσω αιμοδιύλισης της αλισκιρένης ήταν χαμηλή (< 2% της κάθαρσης μετά από του στόματος λήψη). Συνεπώς, η αιμοδιύλιση δεν είναι ο κατάλληλος τρόπος για την αντιμετώπιση της υπερβολικής έκθεσης με αλισκιρένη.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Συνδυασμοί αναστολέα ρενίνης (αλισκιρένη) με διουρητικά (υδροχλωροθειαζίδη), κωδικός ATC: C09XA52

Το Spimeo HCT συνδυάζει δύο αντιυπερτασικές ουσίες για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: Η αλισκιρένη ανήκει στην κατηγορία των άμεσων αναστολέων της ρενίνης και η υδροχλωροθειαζίδη στην κατηγορία των θειαζιδικών διουρητικών. Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών με τους συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης παρέχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι το κάθε συστατικό ξεχωριστά.

### Αλισκιρένη

Η αλισκιρένη είναι ένας από του στόματος δραστικός, μη πεπτιδικός, ισχυρός και επιλεκτικός άμεσος αναστολέας της ανθρώπινης ρενίνης.

Με την αναστολή του ενζύμου της ρενίνης, η αλισκιρένη αναστέλλει το ΣΡΑΑ στο σημείο της ενεργοποίησης, εμποδίζοντας τη μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτασίνη I και μειώνοντας τα επίπεδα της αγγειοτασίνης I και αγγειοτασίνης II. Ενώ άλλοι παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν το ΣΡΑΑ (αναστολείς του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολείς ΜΕΑ) και αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II) προκαλούν αντισταθμιστική αύξηση στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος (PRA), η θεραπεία με αλισκιρένη μειώνει την PRA σε υπερτασικούς ασθενείς κατά 50% έως 80% περίπου. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν όταν η αλισκιρένη συνδυάστηκε με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Προς το παρόν δεν είναι γνωστές οι κλινικές επιπτώσεις από τις επιδράσεις στην PRA.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση της αλισκιρένης σε δόσεις των 150 mg και 300 mg παρείχε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση που διατηρήθηκαν σε ολόκληρο το 24ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων (διατηρώντας το όφελος νωρίς το πρωί), με μέσο όρο του λόγου μεταξύ μεγίστων και ελαχίστων συγκεντρώσεων για τη διαστολική ανταπόκριση έως και 98% για τη δόση των 300 mg. Το 85% έως 90% της μέγιστης αντιυπερτασικής δράσης παρατηρήθηκε μετά από 2 εβδομάδες. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε κατά τη μακροχρόνια θεραπεία (12 μήνες), και ήταν ανεξάρτητο της ηλικίας, του φύλλου, του δείκτη μάζας σώματος και της εθνικότητας.

Διατίθενται μελέτες συνδυασμένης θεραπείας για την προσθήκη της αλισκιρένης στο διουρητικό υδροχλωροθειαζίδη, στον αποκλειστή του διαύλου ασβεστίου αμλοδιπίνη και στον β-αποκλειστή ατενολόλη. Αυτοί οι συνδυασμοί ήταν αποτελεσματικοί και καλά ανεκτοί.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπείας βασισμένης στην αλισκιρένη συγκρίθηκε με τη θεραπεία βασισμένη στη ραμιπρίλη σε 901 ενήλικες ασθενείς ( $\geq 65$  ετών) με ιδιοπαθή συστολική υπέρταση σε μια μελέτη μη-κατωτερότητας 9-μηνών. Η αλισκιρένη 150 mg ή 300 mg ημερησίως ή η ραμιπρίλη 5 mg ή 10 mg ημερησίως χορηγήθηκαν για 36 εβδομάδες με προαιρετική προσθήκη στη θεραπεία υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg ή 25 mg) την 12η εβδομάδα και αμλοδιπίνης (5 mg ή 10 mg) την 22η εβδομάδα. Κατά την περίοδο 12 εβδομάδων, η μονοθεραπεία με αλισκιρένη μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 14,0/5,1 mmHg, σε σύγκριση με αντίστοιχη μείωση με ραμιπρίλη 11,6/3,6 mmHg, το οποίο συμφωνεί με το ότι η αλισκιρένη είναι μη κατώτερη της ραμιπρίλης στις επιλεγμένες δόσεις και οι διαφορές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν στατιστικά σημαντικές. Η ανοχή ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας, ωστόσο ο βήχας αναφέρθηκε πιο συχνά στην αγωγή με ραμιπρίλη από ότι με αλισκιρένη (14,2% έναντι 4,4%), ενώ η διάρροια ήταν πιο συχνή στην αγωγή με αλισκιρένη από ότι με ραμιπρίλη (6,6% έναντι 5,0%).

Σε μια μελέτη 8-εβδομάδων σε 754 ηλικιωμένους υπερτασικούς ( $\geq 65$  ετών) και υπερήλικες ασθενείς (30%  $\geq 75$  ετών) η αλισκιρένη σε δόσεις των 75 mg, 150 mg και 300 mg παρείχε στατιστικά σημαντική υψηλότερη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μαζί συστολικής και διαστολικής) όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης με τα 300 mg αλισκιρένης σε σύγκριση με τα 150 mg αλισκιρένης. Και οι τρεις δόσεις ήταν καλά ανεκτές στους ηλικιωμένους και υπερήλικες ασθενείς.

Δεν έχουν υπάρξει ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης και επίδραση στην καρδιακή συχνότητα σε ασθενείς υπό αγωγή σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Με την παύση της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επέστρεψε σταδιακά στα αρχικά επίπεδα σε μία περίοδο αρκετών εβδομάδων, με καμιά ένδειξη φαινομένου αναπήδησης (rebound effect) για την αρτηριακή πίεση ή την PRA.

Σε μια 36-εβδομάδων μελέτη που συμμετείχαν 820 ασθενείς με ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας, με την αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, επιπλέον της υπάρχουσας θεραπείας.

Τα συνδυασμένα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, επαναλαμβανόμενης καρδιακής προσβολής, εγκεφαλικού επεισοδίου και αιφνίδιου θανάτου με ανάνηψη ήταν παρόμοια με την ομάδα της αλισκιρένης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς που ελάμβαναν αλισκιρένη υπήρξε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των υπερκαλιαμιών, υπότασης και νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η αλισκιρένη αξιολογήθηκε ως προς το καρδιαγγειακό ή/και νεφρικό όφελος σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε 8.606 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο (επιβεβαιωμένη από την πρωτεϊνουρία ή/και  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Στους περισσότερους ασθενείς η αρτηριακή πίεση ήταν καλά ελεγχόμενη κατά την έναρξη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών.

Σε αυτή τη μελέτη, η αλισκιρένη 300 mg συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο όταν προστέθηκε στην καθιερωμένη θεραπεία η οποία περιελάμβανε είτε έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης είτε έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα επειδή οι συμμετέχοντες ήταν απίθανο να ωφεληθούν από την αλισκιρένη. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αναλογία κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της τάξεως του 1,09 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (Όριο Αξιοπιστίας 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,97, 1,22, δίπλευρος έλεγχος  $p=0,17$ ). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε νεφρικές επιπλοκές (4,7% έναντι 3,3%), υπερκαλιαμία (36,9% έναντι 27,1%), υπόταση (18,4% έναντι 14,6%) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (2,7% έναντι 2,0%). Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

#### Υδρογλωροθειαζίδη

Το σημείο δράσης των θειαζιδικών διουρητικών βρίσκεται κυρίως στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια του νεφρού. Έχει φανεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοιό ως κύριο σημείο δέσμευσης για τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών και την αναστολή της μεταφοράς του  $\text{NaCl}$  στο άπω σωληνάριο. Ο τρόπος δράσης των θειαζιδικών είναι η αναστολή του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  με τον ανταγωνισμό για το σημείο του  $\text{Cl}^-$ , επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών: άμεσα με την αύξηση της αποβολής νατρίου και χλωρίου σε ένα κατά προσέγγιση ισοδύναμο βαθμό και έμμεσα με αυτή τη διουρητική δράση που μειώνει τον όγκο του πλάσματος με επακόλουθες αυξήσεις της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα, της έκκρισης αλδοστερόνης και της απώλειας καλίου στα ούρα και μια μείωση του καλίου ορού.

### Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

Περισσότεροι από 3.900 ασθενείς έλαβαν Spimeo HCT άπαξ ημερησίως σε κλινικές δοκιμές.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση του Spimeo HCT παρείχε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις και της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης που διατηρήθηκαν καθ' όλο το διάστημα των 24 ωρών της δόσης. Η αντιυπερτασική δράση εκδηλώνεται κυρίως μέσα σε 1 εβδομάδα και η μέγιστη δράση διαπιστώνεται γενικώς μέσα σε 4 εβδομάδες. Η δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκε κατά την μακροχρόνια θεραπεία και ήταν ανεξάρτητη της ηλικίας, του φύλου, του δείκτη μάζας σώματος και της εθνικότητας. Η αντιυπερτασική δράση μίας εφάπαξ δόσης του συνδυασμού παρέμεινε για 24 ώρες. Έπειτα από την απόσυρση της θεραπείας με αλισκιρένη (αλισκιρένη με ή χωρίς προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης), η επαναφορά της αρτηριακής πίεσης στην αρχική τιμή ήταν βαθμιαία (3-4 εβδομάδες) χωρίς ενδείξεις φαινομένου αναπήδησης.

Το Spimeo HCT μελετήθηκε σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, η οποία συμπεριέλαβε 2.762 υπερτασικούς ασθενείς με διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 95$  mmHg και  $< 110$  mmHg (μέση αρχική αρτηριακή πίεση 153,6/99,2 mmHg). Σε αυτή τη μελέτη, το Spimeo HCT σε δόσεις από 150 mg/12,5 mg έως 300 mg/25 mg παρουσίασε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) από 17,6/11,9 mmHg έως 21,2/14,3 mmHg αντίστοιχα, σε σχέση με τα 7,5/6,9 mmHg με το εικονικό φάρμακο. Οι μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης με αυτές τις συνδυασμένες δόσεις ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες δόσεις αλισκιρένης και υδροχλωροθειαζίδης όταν χρησιμοποιούνταν ξεχωριστά. Ο συνδυασμός αλισκιρένης και υδροχλωροθειαζίδης εξουδετέρωσε την αντιδραστική αύξηση της PRA που προκαλεί η υδροχλωροθειαζίδη.

Όταν χορηγείται σε υπερτασικούς ασθενείς με αισθητά αυξημένη αρτηριακή πίεση (συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 160$  mmHg και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 100$  mmHg), το Spimeo HCT σε δόσεις από 150 mg/12,5 mg έως 300 mg/25 mg χορηγούμενο χωρίς τιτλοποίηση της δόσης προς τα πάνω από την μονοθεραπεία παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ρύθμισης της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης ( $< 140/90$  mmHg) σε σχέση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Σε αυτόν τον πληθυσμό, το Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg έως 300 mg/25 mg παρείχε δοσοεξαρτώμενη μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης από 20,6/12,4 mmHg έως 24,8/14,5 mmHg, η οποία ήταν σημαντικά ανώτερη από τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Η ασφάλεια της συνδυασμένης θεραπείας ήταν παρόμοια με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της υπέρτασης ή την παρουσία ή απουσία πρόσθετου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η υπόταση και οι σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν συχνές με τη συνδυασμένη θεραπεία, χωρίς αυξημένη επίπτωση σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε μία μελέτη με 880 τυχαιοποιημένους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν επαρκώς σε θεραπεία με αλισκιρένη 300 mg, ο συνδυασμός αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης 300 mg/25 mg δημιούργησε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης της τάξεως του 15,8/11,0 mmHg, οι οποίες ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τη μονοθεραπεία με αλισκιρένη 300 mg. Σε μία μελέτη με 722 τυχαιοποιημένους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν επαρκώς σε θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg, ο συνδυασμός αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης 300 mg/25 mg δημιούργησε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης της τάξεως του 16,7/10,7 mmHg, οι οποίες ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg.

Σε μία άλλη κλινική δοκιμή, εκτιμήθηκε επίσης η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Spimeo HCT σε 489 παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν σε υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (αρχική συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση 149,4/96,8 mmHg). Σε αυτόν τον δύσκολο να θεραπευθεί πληθυσμό, το Spimeo HCT παρείχε μείωση της αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) της τάξεως των 15,8/11,9 mmHg σε σχέση με 15,4/11,3 mmHg για την ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, 13,6/10,3 mmHg για την αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη και 8,6/7,9 mmHg για τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, με ασφάλεια παρόμοια με τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη.

Σε μία μελέτη με 183 τυχαιοποιημένους ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση  $\geq 105$  και  $< 120$  mmHg), αποδείχθηκε ότι το σχήμα της θεραπείας με αλισκιρένη με προαιρετική προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης 25 mg ήταν ασφαλές κι αποτελεσματικό στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Αλισκιρένη

#### Απορρόφηση

Μετά την απορρόφηση από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αλισκιρένης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 1-3 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης είναι περίπου 2-3%. Γεύματα με υψηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν τη  $C_{max}$  κατά 85% και την AUC κατά 70%. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 5-7 ημέρες με χορήγηση άπαξ ημερησίως και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερα απ' ό τι με την αρχική δόση.

#### Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 135 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η αλισκιρένη κατανέμεται εκτεταμένα στον εξωαγγειακό χώρο. Η δέσμευση της αλισκιρένης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μέτρια (47-51%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση.

#### Μεταβολισμός και απέκκριση

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 40 ώρες (εύρος 34-41 ώρες). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία στα κόπρανα (ανάκτηση της λαμβανόμενης από το στόμα ραδιενεργού δόσης = 91%). Περίπου το 1,4% της συνολικής δόσης από το στόμα μεταβολίζεται. Το ένζυμο το οποίο ευθύνεται για το μεταβολισμό αυτό είναι το CYP3A4. Περίπου 0,6% της δόσης εντοπίζεται στα ούρα μετά τη χορήγηση από το στόμα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η μέση κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 9 l/h.

#### Γραμμικότητα

Η έκθεση στην αλισκιρένη αυξήθηκε ελαφρώς περισσότερο από ότι κατ' αναλογία με την αύξηση της δόσης. Μετά την χορήγηση εφάπαξ δόσης στο εύρος από 75 έως 600 mg, μία αύξηση κατά 2-φορές στη δόση έχει ως αποτέλεσμα αύξηση κατά ~2,3 και 2,6-φορές στην AUC και την  $C_{max}$ , αντίστοιχα. Δεν έχουν αναγνωριστεί μηχανισμοί υπεύθυνοι για την απόκλιση από την αναλογικότητα της δόσης. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ο κορεσμός των μεταφορέων στο σημείο απορρόφησης ή στην οδό ηπατοχολικής κάθαρσης.

### Υδροχλωροθειαζίδη

#### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης έπεται από μία δόση από το στόμα, είναι ταχεία ( $T_{max}$  περίπου 2 ώρες). Η αύξηση της μέσης AUC είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος.

Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης, εάν υπάρχει, έχει ελάχιστη κλινική σημασία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 70% μετά από χορήγηση από το στόμα.

#### Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 4-8 l/kg. Η κυκλοφορούσα υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ορού (40-70%), κυρίως τη λευκωματίνη ορού. Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται ακόμη στα ερυθροκύτταρα σε επίπεδα περίπου τριπλάσια από εκείνα στο πλάσμα.

### Μεταβολισμός και απέκκριση

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται από το πλάσμα με χρόνο ημίσειας ζωής κατά μέσο όρο 6 έως 15 ώρες κατά την τελική φάση της αποβολής. Δεν υπάρχει καμία αλλαγή στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης με την επαναληπτική δοσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως. Υπάρχει ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 95% της απορροφούμενης δόσης που αποβάλλεται ως αναλλοίωτη ουσία στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση συνίσταται από παθητική διήθηση και ενεργή απέκκριση στο νεφρικό σωληνάριο.

### Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

Έπειτα από χορήγηση από το στόμα δισκίων Spimeo HCT, ο χρόνος για τη διάμεση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι μέσα σε 1 ώρα για την αλισκιρένη και 2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

Ο ρυθμός και ο βαθμός της απορρόφησης του Spimeo HCT είναι ισοδύναμοι με τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης και της υδροχλωροθειαζίδης όταν χορηγούνται μεμονωμένα ως μονοθεραπείες. Παρόμοια επίδραση της τροφής παρατηρήθηκε για το Spimeo HCT όπως και όταν χορηγούνται μεμονωμένα ως μονοθεραπείες.

### Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Έχει αποδειχθεί ότι το Spimeo HCT είναι μία αποτελεσματική, άπαξ ημερησίως χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία για ενήλικες ασθενείς, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος και την εθνικότητα.

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική νόσο. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή του Spimeo HCT σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν διατίθενται δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με Spimeo HCT. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Με την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι τιμές AUC της υδροχλωροθειαζίδης αυξάνονται και ο ρυθμός απέκκρισης από τα ούρα μειώνεται. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια βαρύτητα νεφρικής δυσλειτουργίας, έχει παρατηρηθεί 3-πλάσια αύξηση στην AUC της υδροχλωροθειαζίδης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί 8-πλάσια αύξηση στην AUC. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανουρία ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) και η ταυτόχρονη χρήση Spimeo HCT με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Χορήγηση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης των 300 mg αλισκιρένης συνδέθηκε με πολύ μικρές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης (μεταβολή της  $C_{\max}$  μικρότερη από 1,2 φορές, αύξηση της AUC έως και 1,6 φορές) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το χρονοδιάγραμμα της αιμοδιύλισης δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD). Ως εκ τούτου, εάν η χορήγηση της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που λαμβάνουν αιμοκάθαρση θεωρείται αναγκαία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς. Ωστόσο, η χρήση της αλισκιρένης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης του Spimeo HCT στους ηλικιωμένους ασθενείς. Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης είναι μειωμένη και στους υγιείς και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους σε σχέση με νεαρούς υγιείς εθελοντές.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας με την αλισκιρένη δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, του αναπνευστικού ή του καρδιαγγειακού. Ευρήματα κατά τη διάρκεια των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα ήταν σύμφωνα με την πιθανότητα τοπικά ερεθιστικής δράσης ή τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις της αλισκιρένης. Δεν εντοπίστηκε δυναμικό καρκινογένεσης για την αλισκιρένη σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας 6 μηνών με διαγονιδιακούς ποντικούς. Ένα αδένωμα του παχέος εντέρου και ένα αδενοκαρκίνωμα του τυφλού εντέρου που καταγράφηκαν σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε δόση 1.500 mg/kg/ημερησίως δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Η αλισκιρένη δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο δυναμικό, εμβρυϊκή τοξικότητα ή τερατογένεση. Η γονιμότητα, η προγεννητική ανάπτυξη και η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν στους αρουραίους.

Προκλινικές αξιολογήσεις για την υποστήριξη της χορήγησης υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους συμπεριελάμβαναν δοκιμασίες γονιδιοτοξικότητας *in vitro* και μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας και καρκινογένεσης σε τρωκτικά. Διατίθενται εκτεταμένα κλινικά δεδομένα για την υδροχλωροθειαζίδα, τα οποία αποτυπώνονται στις σχετικές ενότητες.

Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας 2 εβδομάδων και 13 εβδομάδων ήταν σύμφωνα με αυτά που παρατηρήθηκαν προηγουμένως στις μονοθεραπείες με αλισκιρένη ή υδροχλωροθειαζίδα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ή μη αναμενόμενα ευρήματα σε σχέση με την ανθρώπινη χρήση. Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας 13 εβδομάδων σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα κενοτόπια στα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης του φλοιού των επινεφριδίων. Το εύρημα παρατηρήθηκε στα ζώα που έπαιρναν υδροχλωροθειαζίδα αλλά όχι στα ζώα που έπαιρναν μόνο αλισκιρένη ή έκδοχο. Δεν υπήρξε στοιχείο που να δείχνει ότι αυτό το εύρημα ενισχύονταν από τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης καθώς εμφανίστηκε μόνο με μικρότερη βαρύτητα σε όλα τα ζώα.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Πυρήνας δισκίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Κροσποβιδόνη  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Αμυλο σίτου  
Ποβιδόνη  
Μαγνήσιο στεατικό  
Πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο  
Τάλκης

#### Επικάλυψη:

Τάλκης  
Υπρομελλόζη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τιτανίου διοξειδίο (E171)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PA/Alu/PVC – Alu:

Μεμονωμένες συσκευασίες που περιέχουν 7, 14, 28, 30, 50 ή 56 δισκία.

Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 90, 98 ή 280 δισκία.

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) – Alu:

Μεμονωμένες συσκευασίες που περιέχουν 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ή 98 δισκία.

Μεμονωμένες συσκευασίες (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 56 x 1 δισκία.

Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 280 δισκία.

Πολλαπλές συσκευασίες (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 98 x 1 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες ή όλες οι περιεκτικότητες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/001-020

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

23.06.2011

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>



## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Spimeo HCT 150 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Έκδοχα: Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg μονοϋδρική λακτόζη και 49 mg άμυλο σίτου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Υποκίτρινο, αμφίκυρτο, ωσειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με εντυπωμένα τα αρχικά «CLL» στη μία πλευρά και «NVR» στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης στους ενήλικες.

Το Spimeo HCT ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με μόνο αλισκιρένη ή μόνο με υδροχλωροθειαζίδη.

Το Spimeo HCT ενδείκνυται ως θεραπεία αντικατάστασης σε ασθενείς που ρυθμίζονται επαρκώς με αλισκιρένη και υδροχλωροθειαζίδη, χορηγούμενα παράλληλα, στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως στο συνδυασμό.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση του Spimeo HCT είναι ένα δισκίο την ημέρα. Το Spimeo HCT πρέπει να λαμβάνεται με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να παίρνετε χυμό γκέιπφρουτ μαζί με το Spimeo HCT.

Η αντιυπερτασική δράση εκδηλώνεται σε μεγάλο βαθμό μέσα σε 1 εβδομάδα και το μέγιστο αποτέλεσμα διαπιστώνεται γενικώς μέσα σε 4 εβδομάδες.

Δοσολογία σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται επαρκώς σε μονοθεραπεία με αλισκιρένη ή υδροχλωροθειαζίδη

Ενδέχεται να συνιστάται η εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης με κάθε μία από τις δύο ουσίες πριν τη μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό. Όταν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της απευθείας μετάβασης από τη μονοθεραπεία στο σταθερό συνδυασμό.

Το Spimeo HCT 150 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία με αλισκιρένη 150 mg ή υδροχλωροθειαζίδη 25 mg ή με Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Εάν η αρτηριακή πίεση εξακολουθεί να μη ρυθμίζεται μετά από 2-4 εβδομάδες θεραπείας, η δοσολογία μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω μέχρι το μέγιστο Spimeo HCT 300 mg/25 mg ημερησίως. Η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

#### Δοσολογία για θεραπεία αντικατάστασης

Για λόγους ευκολίας, οι ασθενείς που λαμβάνουν αλσικιρένη και υδροχλωροθειαζίδη από ξεχωριστά δισκία μπορεί να αλλάξουν θεραπεία με ένα δισκίο Spimeo HCT σταθερού συνδυασμού, το οποίο θα περιέχει τις ίδιες δόσεις των ουσιών.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το Spimeo HCT αντενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με ανουρία και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Η ταυτόχρονη χρήση του Spimeo HCT με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ΑΥΑ) ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΑΜΕΑ) αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αλσικιρένης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι 150 mg. Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών αυξάνοντας την δόση στα 300 mg.

#### Παιδιατρικοί ασθενείς

Το Spimeo HCT δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλ. παράγραφο 6.1), ή σε άλλες ουσίες προερχόμενες από τη σουλφοναμίδη.
- Ιστορικό αγγειοοίδηματος με αλσικιρένη.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ανουρία.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Ανθιστάμενη υποκαλαιμία, υπονατρίαμια, υπερασβεστιαμία και συμπτωματική υπερουριχαιμία.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση αλσικιρένης με κυκλοσπορίνη και ιτρακοναζόλη, δύο πολύ ισχυρούς αναστολείς της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr) και άλλων ισχυρών αναστολέων της Ρ-gr (π.χ. κινιδίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χρήση αλσικιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Σε ευαίσθητα άτομα, έχουν αναφερθεί υπόταση, συγκοπή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαμία και αλλαγές στη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), ειδικά αν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου δεν συνιστάται ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, συνδυάζοντας αλισκιρένη με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA) ή αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AYA).

Η χρήση της αλισκιρένης σε συνδυασμό με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η αλισκιρένη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (λειτουργική κατηγορία III-IV κατά New York Heart Association (NYHA)). Το Spimeo HCT θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω των περιορισμένων δεδομένων για την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

##### Αγγειοοίδημα

Όπως με τους υπόλοιπους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα) σε ασθενείς που χρησιμοποιούν την αλισκιρένη.

Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης) (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.8). Επομένως χρειάζεται προσοχή όταν συνταγογραφείται η αλισκιρένη σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8) ειδικά στην έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστεί αγγειοοίδημα, το Spimeo HCT θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση μέχρι να υπάρξει πλήρης και επιβεβαιωμένη εξάλειψη των σημείων και συμπτωμάτων. Όταν υπάρχει προσβολή στη γλώσσα, στη γλωττίδα ή στον λάρυγγα θα πρέπει να χορηγηθεί αδρεναλίνη. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να παρέχονται τα απαραίτητα μέτρα για να διατηρηθούν ανοιχτές οι δίοδοι αέρα.

##### Ασθενείς με υπονατρίαμια ή/και μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο

Σε ασθενείς με υπονατρίαμια ή/και με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο, όπως εκείνοι που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών, μπορεί να εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με Spimeo HCT. Το Spimeo HCT θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από διόρθωση τυχόν προϋπάρχουσας υπονατρίαμιας ή/και μειωμένου ενδοαγγειακού όγκου.

### Διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Η θεραπεία με Spimeo HCT θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας και οποιασδήποτε συνυπάρχουσας υπομαγνησιαμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υποκαλιαιμίας ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία. Τα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις στις οποίες εμφανίζεται αυξημένη απώλεια καλίου, για παράδειγμα νεφροπάθειες με απώλεια άλατος και προνεφρική (καρδιογενή) νεφρική δυσλειτουργία. Αν η υποκαλιαιμία αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με την υδροχλωροθειαζίδη το Spimeo HCT θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι τη διόρθωση και σταθεροποίηση των επιπέδων του καλίου. Αν και μπορεί να αναπτυχθεί υποκαλιαιμία με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, η ταυτόχρονη θεραπεία με αλυσκικρένη μπορεί να μειώσει την προκαλούμενη από διουρητικά υποκαλιαιμία. Ο κίνδυνος εμφάνισης υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ασθενείς που παρουσιάζουν ταχεία διούρηση, ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη ηλεκτρολυτών από το στόμα και ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Αντίστροφα, κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του καλίου ορού με την αλυσκικρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο ΣΡΑΑ ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση. Η ταυτόχρονη χρήση αλυσκικρένης με ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.5 και 4.8).

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υπονατριάμιας και υποχλωραιμικής αλκάλωσης ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υπονατριάμια. Έχει παρατηρηθεί υπονατριάμια, συνοδευόμενη από νευρολογικά συμπτώματα (ναυτία, προοδευτικό αποπροσανατολισμό, απάθεια). Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της προϋπάρχουσας υπονατριάμιας. Σε περίπτωση που αναπτύσσεται σοβαρή ή ταχεία υπονατριάμια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Spimeo HCT, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί μέχρι η νατριάμια να φτάσει στα φυσιολογικά επίπεδα.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το Spimeo HCT θα μείωνε ή θα προλάμβανε την προκαλούμενη από διουρητικά υπονατριάμια. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικώς ήπιο και συνήθως δεν απαιτείται θεραπεία.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα του καλίου, νατρίου και μαγνησίου.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία και μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προϋπάρχουσας υπερασβεστιαμίας. Το Spimeo HCT θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεστιαμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπούν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

### Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την αζωθαιμία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Όταν το Spimeo HCT χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών ορού συμπεριλαμβανομένου του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ή ανουρία (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Spimeo HCT σε ασθενείς που πρόσφατα έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

Αναφορικά με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται η αλισκιρένη παρουσία καταστάσεων που προδιαθέτουν για νεφρική δυσλειτουργία όπως υποογκαιμία (π.χ. λόγω της απώλειας αίματος, σοβαρή ή παρατεταμένη διάρροια, συνεχόμενος έμετος, κ.λπ.), καρδιακή νόσος, ηπατική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης ή νεφρική νόσος. Η ταυτόχρονη χρήση αλισκιρένης με AMEA ή AYA αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου που λάμβαναν αλισκιρένη, έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας. Σε περίπτωση που εμφανιστούν οποιαδήποτε σημάδια νεφρικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η αλισκιρένη.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Οι θειαζιδές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας ή προϊούσα ηπατική νόσο, καθώς μικρές διαταραχές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να επισπεύσουν το ηπατικό κώμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση του Spimeo HCT σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω της υδροχλωροθειαζιδής, το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Spimeo HCT σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

### Ήπιοι αναστολείς της P-gp

Η συγχορήγηση αλισκιρένης 300 mg με κετοκοναζόλη 200 mg ή βεραπαμίλη 240 mg είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 76% ή 97% στην AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Επομένως απαιτείται προσοχή όταν η αλισκιρένη συγχορηγείται με ήπιους αναστολείς της P-gp όπως η κετοκοναζόλη ή η βεραπαμίλη (βλ. παράγραφο 4.5).

### Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, εφιστάται ιδιαίτερα η προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτής ή της μιτροειδούς βαλβίδας, ή από υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

### Στένωση της νεφρικής αρτηρίας και νεφραγγειακή υπέρταση

Δεν υπάρχουν κλινικά ελεγχόμενα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Spimeo HCT σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, ή στένωση σε μονήρες νεφρό. Ωστόσο, όπως με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης, υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος για νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας χρησιμοποιούν αλισκιρένη. Επομένως απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

### Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Έχει αναφερθεί ότι τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζιδής, προκαλούν εξάρσεις ή ενεργοποιούν τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

### Μεταβολικές επιδράσεις και επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζιδής, μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη και να αυξήσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος στον ορό. Σε διαβητικούς ασθενείς, ενδέχεται να απαιτηθούν αναπροσαρμογές της δόσης της ινσουλίνης ή των λαμβανόμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων. Η ταυτόχρονη χρήση του Spimeo HCT με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω του συστατικού υδροχλωροθειαζιδής, το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε συμπτωματική υπερουριχαιμία (βλ. παράγραφο 4.3). Η υδροχλωροθειαζιδή μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού λόγω της μειωμένης κάθαρσης του ουρικού οξέος και μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει υπερουριχαιμία καθώς και να επισπεύσει την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας σε ευαίσθητους ασθενείς.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεστιαϊμία και μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προϋπάρχουσας υπερασβεστιαϊμίας. Το Spimeo HCT θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεστιαϊμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαϊμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπουν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

### Φωτοευαισθησία

Με θειαζιδικά διουρητικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Spimeo HCT, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν κριθεί απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προστασία περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA.

### Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζιδή, μια σουλφοναμίδη, έχει συσχετιστεί με μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση που έχει σαν αποτέλεσμα οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό πόνο και κατά κανόνα εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Το μη θεραπευμένο οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζιδής όσο το δυνατόν ταχύτερα. Έγκαιρη ιατρική ή χειρουργική θεραπεία μπορεί να χρειαστεί αν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες ή την πενικιλίνη.

## Γενικά

Σε περίπτωση σοβαρής και επιμένουσας διάρροιας, η θεραπεία με Spimeo HCT θα πρέπει να διακοπεί.

Όπως με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Μπορεί να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη σε ασθενείς, αλλά είναι πιθανότερες σε ασθενείς με αλλεργία και άσθμα.

## Έκδοχα

Το Spimeo HCT περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το Spimeo HCT περιέχει άμυλο σίτου. Είναι κατάλληλο για ανθρώπους με κοιλιακή νόσο. Οι ασθενείς με αλλεργία σίτου (διαφορετική από την κοιλιακή νόσο) δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις του Spimeo HCT

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό:* Η καλιοδιουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μετριάξει το καλιοσυντηρητικό αποτέλεσμα της αλίσκιρηνης. Ωστόσο, αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμενόταν να ισχυροποιείται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που συσχετίζονται με την απώλεια καλίου και την υποκαλιαιμία (π.χ. λοιπά καλιουρητικά διουρητικά, κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH), αμφοτερικίνη, καρβενοξολόνη, πενικιλίνη G, παράγωγα σαλικυλικού οξέος). Αντιθέτως, η συγχορήγηση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ, των ΜΣΑΦ ή των παραγόντων που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρωμάτα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού. Εάν η συγχορήγηση με έναν παράγοντα που επηρεάζει το επίπεδο καλίου στον ορό θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται προσοχή. Ο συνδυασμός αλίσκιρηνης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού:* Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού όταν το Spimeo HCT χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδος, αντιαρρυθμικά).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), περιλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2 αναστολείς), ακετυλοσαλικυλικού οξέος και μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ:* Όπως και με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση της αλίσκιρηνης. Τα ΜΣΑΦ μπορούν επίσης να μειώσουν το διουρητικό και αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της υδροχλωροθειαζίδης.

Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς) η χορήγηση αλισκιρένης και υδροχλωροθειαζίδης ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση του Spimeo HCT με ένα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

*Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:* Η αντιυπερτασική δράση του Spimeo HCT μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων.

#### Πρόσθετες πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αλισκιρένης

Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες της αλισκιρένης περιλαμβάνουν ακενοκουμαρόλη, ατενολόλη, σελεκοξίμπη, φαινοφιβράτη, πιογλιταζόνη, αλλοπουρινόλη, ισοσορβίδη-5-μονονιτρική, διγοξίνη, μεθορμίνη, αμλοδιπίνη, ατορβαστατίνη, σιμετιδίνη και υδροχλωροθειαζίδη. Δεν έχουν εντοπιστεί κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις. Ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης της αλισκιρένης ή των παραπάνω συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

*Αλληλεπιδράσεις της P-γλυκοπρωτεΐνης:* Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gr) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύριο εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης. Η ριφαμπικίνη, η οποία είναι επαγωγέας της P-gr, μείωσε την βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης κατά περίπου 50% σε μια κλινική μελέτη. Άλλοι επαγωγείς της P-gr (St. John's wort [βαλσαμόχορτο]) μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης. Μολονότι αυτό δεν έχει διερευνηθεί για την αλισκιρένη, είναι γνωστό ότι η P-gr ελέγχει επίσης την πρόσληψη διαφόρων υποστρωμάτων από τους ιστούς και οι αναστολείς της P-gr μπορούν να αυξήσουν το κλάσμα της συγκέντρωσης στους ιστούς προς τη συγκέντρωση στο πλάσμα. Επομένως, οι αναστολείς της P-gr μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του φαρμάκου στους ιστούς περισσότερο από ότι τα επίπεδα στο πλάσμα. Η πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με το φάρμακο στο P-gr σημείο φαίνεται να εξαρτάται από το βαθμό αναστολής αυτού του μεταφορέα.

*Ισχυροί αναστολείς της P-gr:* Μία μελέτη αλληλεπίδρασης εφάπαξ δόσης του φαρμάκου σε υγιείς εθελοντές έχει δείξει ότι η κυκλοσπορίνη (200 και 600 mg) αυξάνει την  $C_{\max}$  της αλισκιρένης 75 mg κατά 2,5 φορές περίπου και την AUC κατά 5 φορές περίπου. Η αύξηση μπορεί να είναι μεγαλύτερη με υψηλότερες δόσεις αλισκιρένης. Σε υγιείς εθελοντές, η ιτρακοναζόλη (100 mg) αυξάνει την AUC και την  $C_{\max}$  της αλισκιρένης (150 mg) μέχρι 6,5-φορές και 5,8-φορές, αντίστοιχα. Επομένως, αντενδείκνυται η συγχορήγηση της αλισκιρένης με ισχυρούς αναστολείς της P-gr (βλ. παράγραφο 4.3).

*Ήπιοι αναστολείς της P-gr:* Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης (200 mg) ή βεραπαμίλης (240 mg) με αλισκιρένη (300 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 76% ή 97% στην AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Η αλλαγή στα επίπεδα του πλάσματος της αλισκιρένης κατά την παρουσία της κετοκοναζόλης ή βεραπαμίλης αναμένεται να είναι μέσα στα όρια τα οποία θα μπορούσαν να επιτευχθούν εάν διπλασιαζόταν η δόση της αλισκιρένης. Δόσεις αλισκιρένης μέχρι 600 mg ή διπλάσιες της υψηλότερης συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης έχει φανεί να είναι καλά ανεκτές σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι συγχορήγηση αλισκιρένης με κετοκοναζόλη ενισχύει την απορρόφηση της αλισκιρένης από το γαστρεντερικό σύστημα και μειώνει την χολική απέκκριση. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν η αλισκιρένη χορηγείται με κετοκοναζόλη, βεραπαμίλη ή με άλλους ήπιους αναστολείς της P-gr (κλαριθρομυκίνη, τελοθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, αμιδαρόνη).

*Υποστρώματα ή ασθενείς αναστολείς της P-gr:* Δεν έχουν παρατηρηθεί σχετικές αλληλεπιδράσεις με την ατενολόλη, διγοξίνη, αμλοδιπίνη ή την σιμετιδίνη. Όταν χορηγήθηκε με ατορβαστατίνη (80 mg), η AUC και η  $C_{\max}$  σε σταθερή κατάσταση της αλισκιρένης (300 mg) αυξήθηκαν κατά 50%.



*Αναστολείς πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (ΠΜΟΑ):* Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αλισκιρένη μπορεί να είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων. Επομένως, υπάρχει το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων μεταξύ αναστολέων ΠΜΟΑ και αλισκιρένης, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. αλληλεπίδραση με χυμό γκρέιπφρουτ).

*Χυμός γκρέιπφρουτ:* Η χορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ μαζί με αλισκιρένη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και της  $C_{max}$  της αλισκιρένης. Η συγχορήγηση με αλισκιρένη 150 mg οδήγησε σε μείωση 61% της AUC της αλισκιρένης και η συγχορήγηση με αλισκιρένη 300 mg οδήγησε σε μείωση 38% της AUC της αλισκιρένης. Αυτή η μείωση πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή που προκαλεί ο χυμός γκρέιπφρουτ στην διαμεσολαβούμενη μέσω πολυπεπτιδίων που μεταφέρουν οργανικά ανιόντα πρόσληψη της αλισκιρένης μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επομένως, λόγω του κινδύνου της θεραπευτικής αποτυχίας, ο χυμός γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το Spimeo HCT.

*Φουροσεμίδη:* Όταν η αλισκιρένη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με φουροσεμίδη, η AUC και η  $C_{max}$  της φουροσεμίδης μειώθηκαν κατά 28% και 49%, αντίστοιχα. Συνεπώς, συνιστάται η παρακολούθηση των επιδράσεων κατά την έναρξη και προσαρμογή της θεραπείας της φουροσεμίδης προς αποφυγή πιθανής μειωμένης δράσης σε κλινικές περιπτώσεις υπερφόρτωσης όγκου.

*Βαρφαρίνη:* Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

*Αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα:* Έχει φανεί ότι γεύματα με υψηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν σημαντικά την απορρόφηση της αλισκιρένης.

#### Πρόσθετες πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης

Όταν χορηγούνται παράλληλα, τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με θειαζιδικά διουρητικά:

*Λίθιο:* Οι θειαζίδες μειώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου, επομένως, με την υδροχλωροθειαζίδη ενδέχεται να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας του λιθίου. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση λιθίου και υδροχλωροθειαζίδης. Εάν αυτός ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό κατά την συγχορήγηση.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes):* Λόγω του κινδύνου υποκαλιαιμίας, η υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (*torsades de pointes*), ιδίως αντιαρρυθμικά κλάσεως Ia και III και μερικά αντιψυχωσικά.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το επίπεδο του νατρίου στον ορό:* Η υπονατρίαμική δράση των διουρητικών μπορεί να ενταθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων όπως τα αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, κλπ. Ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη μακροχρόνια χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

*Αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη):* Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να μειώσει την ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες όπως η νοραδρεναλίνη. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης είναι αβέβαιη και δεν αρκεί για να αποκλειστεί η χρήση τους.

*Διγοξίνη ή άλλες γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:* Η επαγόμενη από θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησaiμία μπορεί να παρουσιαστούν ως ανεπιθύμητες ενέργειες, που ευνοούν την εκδήλωση επαγόμενων από δακτυλίτιδα καρδιακών αρρυθμιών.

*Βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου:* Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βιταμίνη D ή άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου του ορού. Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερασβεστιαμία (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμός, κακοήθεια ή νόσους που διαμεσολαβούνται από την βιταμίνη D) με την αύξηση της σωληναριακής επαναπορρόφησης του ασβεστίου.

*Αντιδιαβητικοί παράγοντες (π.χ. ινσουλίνη και λαμβανόμενοι από το στόμα αντιδιαβητικοί παράγοντες):* Οι θειαζίδες μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος. (βλ. παράγραφο 4.4). Η μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τη λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με την υδροχλωροθειαζίδα.

*B-αναστολείς και διαζοξίδη:* Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική επίδραση της διαζοξίδης.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας:* Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές των δόσεων των ουρικοζουρητικών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης της προβενεσίδης ή της σουλφινοπυραζόνης. Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσει την επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Αντιχολινεργικοί παράγοντες και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την κινητικότητα του στομάχου:* Η βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδίνη), προφανώς λόγω της μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου. Αντίθετα, αναμένεται ότι οι προκίνητικες ουσίες όπως η σισαπρίδη μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών.

*Αμανταδίνη:* Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η αμανταδίνη.

*Ρητίνες ανταλλαγής ιόντων:* Η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, περιλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μειώνεται από τη χολεστυραμίνη ή την κολεστιπόλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπο-θεραπευτικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών. Ωστόσο, η ρύθμιση της δοσολογίας της υδροχλωροθειαζίδης και της ρητίνης, έτσι ώστε η υδροχλωροθειαζίδα να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση των ρητινών, δυνητικά θα ελαχιστοποιήσει την αλληλεπίδραση.

*Κυτταροτοξικοί παράγοντες:* Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν την νεφρική αποβολή κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους επιδράσεις.

*Μη εκπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών:* Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενισχύουν τη δράση των μυοσκελετικών χαλαρωτικών όπως των παραγώγων του κουραριού.

*Οινόπνευμα, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά:* Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με ουσίες που επίσης μειώνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. μειώνοντας τη δραστηριότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος ή την άμεση αγγειοδιαστολή) μπορεί να ενισχύσει την ορθοστατική υπόταση.

*Μεθυλντόπα:* Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας που παρουσιάστηκαν με την ταυτόχρονη χρήση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπας.

*Σκιαγραφικοί παράγοντες ιωδίου:* Σε περίπτωση επαγόμενης από διουρητικά αφυδάτωσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά με υψηλές δόσεις ιωδιούχων σκευασμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατωθούν εκ νέου πριν από τη χορήγηση.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της αλισκιρένης σε έγκυες γυναίκες. Η αλισκιρένη δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3). Άλλες ουσίες, οι οποίες δρουν άμεσα στο ΣΡΑΑ, έχουν συσχετιστεί με σοβαρές εμβρυϊκές δυσπλασίες και θάνατο του νεογνού, όταν χρησιμοποιούνται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά την εγκυμοσύνη, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βασιζόμενοι στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εμβryo-πλακουντική άρδευση και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία, λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου του πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς την ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις, όπου καμία άλλη θεραπεία δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες κλινικές μελέτες με αυτόν το συνδυασμό, επομένως δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται το Spimeo HCT κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες που σκοπεύουν να μείνουν έγκυες και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί η μετάβαση σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία. Εάν κατά τη θεραπεία διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η λήψη του Spimeo HCT πρέπει να διακοπεί το συντομότερο δυνατό.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλισκιδρένη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η αλισκιδρένη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των αρουραίων.

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις προκαλούν έντονη διούρηση που μπορεί να αναστείλει την παραγωγή γάλακτος.

Η χρήση του Spimeo HCT δεν συνιστάται κατά το θηλασμό. Εάν το Spimeo HCT χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό, θα πρέπει να χορηγείται σε όσο το δυνατόν χαμηλότερη δοσολογία.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Το Spimeo HCT είναι απίθανο να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η λήψη αντιυπερτασικής θεραπείας μπορεί ενίοτε να προκαλέσει ζάλη ή υπνηλία.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Συνδυασμός αλισκιδρένης/υδροχλωροθειαζίδης

Η ασφάλεια του Spimeo HCT έχει αξιολογηθεί σε 9 κλινικές δοκιμές με περισσότερους από 3.900 ασθενείς, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται πάνω από 700 που έλαβαν θεραπεία για περισσότερους από 6 μήνες και 190 για περισσότερο από 1 έτος. Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν παρουσίαζε κάποια συσχέτιση με το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, τη φυλή ή την εθνότητα. Η θεραπεία με Spimeo HCT είχε μία αντίστοιχη με το εικονικό φάρμακο συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε δόσεις έως και 300 mg/25 mg. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικώς ήπιες και παροδικής φύσεως και η διακοπή της θεραπείας απαιτήθηκε όχι συχνά. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου που παρατηρήθηκε με το Spimeo HCT είναι η διάρροια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του Spimeo HCT (αλισκιδρένη και υδροχλωροθειαζίδη) και αναφέρονται στις αντίστοιχες παραγράφους για τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να συμβούν με το Spimeo HCT.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατίθενται παρακάτω ορίζεται με τη χρήση του εξής κανόνα: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**

Συχνές:

Διάρροια

*Διάρροια:* Η διάρροια αποτελεί μία σχετιζόμενη με τη δόση ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο της αλισκιδρένης. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Spimeo HCT ήταν 1,3% σε σύγκριση με το 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αλισκιδρένη ή 1,9% με υδροχλωροθειαζίδη.

*Κάλιο ορού:* Σε μία μεγάλη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, οι αντίθετες επιδράσεις της αλισκιδρένης (150 mg ή 300 mg) και της υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg ή 25 mg) στο κάλιο του ορού, κατά προσέγγιση αντιστάθμισαν η μία την άλλη σε πολλούς ασθενείς. Σε άλλους ασθενείς, μπορεί να είναι κυρίαρχη η μία ή η άλλη επίδραση. Σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικοί προσδιορισμοί του καλίου στον ορό σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα, προκειμένου να εντοπιστεί πιθανή διαταραχή του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλ. παραγράφους 4.4. και 4.5).

### Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα μεμονωμένα συστατικά

Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να παρουσιαστούν και με το Sprimeo HCT, ακόμη κι εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές.

#### Αλισκιρένη

Η θεραπεία με αλισκιρένη έως και 300 mg οδήγησε σε μία παρόμοια με το εικονικό φάρμακο συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικώς ήπιες και παροδικές και χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας όχι συχνά. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου είναι η διάρροια.

Οι γνωστές ανεπιθύμητες αντιδράσεις της αλισκιρένης παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα χρησιμοποιώντας τον ίδιο κανόνα που περιγράφεται παραπάνω για τον σταθερό συνδυασμό.

<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Ζάλη
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές:	Υπόταση
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Διάρροια
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Σπάνιες:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Όχι συχνές:	Εξάνθημα, σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένης τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου
Σπάνιες:	Αγγειοοίδημα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Συχνές:	Αρθραλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Όχι συχνές:	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Όχι συχνές:	Οίδημα περιφερικό
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Συχνές:	Υπερκαλιαιμία
Σπάνιες:	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος
Σπάνιες:	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη

Αγγειοοίδημα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, αγγειοοίδημα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη εμφανίστηκαν σπάνια με ποσοστά εμφάνισης συγκρίσιμα με θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή με τα φάρμακα σύγκρισης.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα). Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν επίσης αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων που υποδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας/αγγειοοίδημα (ιδιαίτερα δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη) οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχει παρατηρηθεί αρθραλγία. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό συνέβη ως συνέπεια της αντίδρασης υπερευαισθησίας.

*Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης:* Παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη (μέση μείωση περίπου 0,05 mmol/l και 0,16 του ποσοστιαίου όγκου αντίστοιχα). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας. Αυτές οι επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλους παράγοντες που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, όπως τους ΑΜΕΑ και τους ΑΥΑ.

*Κάλιο ορού:* Αυξήσεις του καλίου ορού έχουν παρατηρηθεί με αλισκιρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο σύστημα ΣΡΑΑ ή με ΜΣΑΦ. Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση. Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου νεφρική δυσλειτουργία και περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4). Υπάρχουν επίσης αναφορές περιφερικού οιδήματος, αύξησης της κρεατινίνης αίματος και σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένης τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου.

### Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη χορηγείται εκτεταμένα εδώ και πολλά χρόνια, συχνά σε υψηλότερες δόσεις από αυτές που περιέχεται στο Spimeo HCT. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης:

#### **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

Σπάνιες:	Θρομβοπενία, μερικές φορές με πορφύρα
Πολύ σπάνιες:	Ακοκκιοκυτταραιμία, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία
Μη γνωστές:	Απλαστική αναιμία

#### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Πολύ σπάνιες:	Υπερευαισθησία
---------------	----------------

#### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

Πολύ συχνές:	Υποκαλιαιμία
Συχνές:	Υπερουριχαιμία, υπομαγνησιαιμία, υπονατρία
Σπάνιες:	Υπερασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
Πολύ σπάνιες:	Υποχλωρειαμική αλκάλωση

#### **Ψυχιατρικές διαταραχές**

Σπάνιες:	Κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου
----------	---------------------------------

#### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Σπάνιες:	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία
----------	-------------------------------

#### **Οφθαλμικές διαταραχές**

Σπάνιες:	Μείωση οπτικής οξύτητας
Μη γνωστές:	Οξύ γλαύκωμα κλειστής-γωνίας

#### **Καρδιακές διαταραχές**

Σπάνιες:	Καρδιακές αρρυθμίες
----------	---------------------

#### **Αγγειακές διαταραχές**

Συχνές:	Ορθοστατική υπόταση
---------	---------------------

#### **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου**

Πολύ σπάνιες:	Αναπνευστική δυσχέρεια (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
---------------	--

#### **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**

Συχνές:	Μειωμένη όρεξη, ήπια ναυτία και έμετος
Σπάνιες:	Κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
Πολύ σπάνιες:	Παγκρεατίτιδα

#### **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**

Σπάνιες:	Ενδοηπατική χολόσταση, ίκτερος
----------	--------------------------------

#### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Συχνές:	Κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος
Σπάνιες:	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας
Πολύ σπάνιες:	Δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες με δερματικό ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου, νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Μη γνωστές:	Πολύμορφο ερύθημα

<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Μη γνωστές:	Μυϊκός σπασμός
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Μη γνωστές:	Νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Συχνές:	Ανικανότητα
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Μη γνωστές:	Εξασθένιση, πυρεξία
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές:	Αύξηση στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
Σπάνιες:	Γλυκοζουρία

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Spimeo HCT. Η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με τη μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατριάιμία) και αφυδάτωση ως αποτέλεσμα της υπερβολικής διούρησης. Τα συχνότερα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς και/ή να εντείνει καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με την παράλληλη χρήση γλυκοσιδών δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων. Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική θεραπεία.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, η κάθαρση μέσω αιμοδιύλισης της αλισκιρένης ήταν χαμηλή (< 2% της κάθαρσης μετά από του στόματος λήψη). Συνεπώς, η αιμοδιύλιση δεν είναι ο κατάλληλος τρόπος για την αντιμετώπιση της υπερβολικής έκθεσης με αλισκιρένη.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Συνδυασμοί αναστολέα ρενίνης (αλισκιρένη) με διουρητικά (υδροχλωροθειαζίδη), κωδικός ATC: C09XA52

Το Spimeo HCT συνδυάζει δύο αντιυπερτασικές ουσίες για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: Η αλισκιρένη ανήκει στην κατηγορία των άμεσων αναστολέων της ρενίνης και η υδροχλωροθειαζίδη στην κατηγορία των θειαζιδικών διουρητικών. Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών με τους συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης παρέχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι το κάθε συστατικό ξεχωριστά.



### Αλισκιρένη

Η αλισκιρένη είναι ένας από του στόματος δραστικός, μη πεπτιδικός, ισχυρός και επιλεκτικός άμεσος αναστολέας της ανθρώπινης ρενίνης.

Με την αναστολή του ενζύμου της ρενίνης, η αλισκιρένη αναστέλλει το ΣΡΑΑ στο σημείο της ενεργοποίησης, εμποδίζοντας τη μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτασίνη I και μειώνοντας τα επίπεδα της αγγειοτασίνης I και αγγειοτασίνης II. Ενώ άλλοι παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν το ΣΡΑΑ (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολείς MEA) και αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II) προκαλούν αντισταθμιστική αύξηση στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος (PRA), η θεραπεία με αλισκιρένη μειώνει την PRA σε υπερτασικούς ασθενείς κατά 50% έως 80% περίπου. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν όταν η αλισκιρένη συνδυάστηκε με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Προς το παρόν δεν είναι γνωστές οι κλινικές επιπτώσεις από τις επιδράσεις στην PRA.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση της αλισκιρένης σε δόσεις των 150 mg και 300 mg παρείχε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση που διατηρήθηκαν σε ολόκληρο το 24ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων (διατηρώντας το όφελος νωρίς το πρωί), με μέσο όρο του λόγου μεταξύ μεγίστων και ελαχίστων συγκεντρώσεων για τη διαστολική ανταπόκριση έως και 98% για τη δόση των 300 mg. Το 85% έως 90% της μέγιστης αντιυπερτασικής δράσης παρατηρήθηκε μετά από 2 εβδομάδες. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε κατά τη μακροχρόνια θεραπεία (12 μήνες), και ήταν ανεξάρτητο της ηλικίας, του φύλλου, του δείκτη μάζας σώματος και της εθνικότητας.

Διατίθενται μελέτες συνδυασμένης θεραπείας για την προσθήκη της αλισκιρένης στο διουρητικό υδροχλωροθειαζίδη, στον αποκλειστή του διαύλου ασβεστίου αμλοδιπίνη και στον β-αποκλειστή ατενολόλη. Αυτοί οι συνδυασμοί ήταν αποτελεσματικοί και καλά ανεκτοί.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπείας βασιζόμενης στην αλισκιρένη συγκρίθηκε με τη θεραπεία βασιζόμενη στη ραμιπρίλη σε 901 ενήλικες ασθενείς ( $\geq 65$  ετών) με ιδιοπαθή συστολική υπέρταση σε μια μελέτη μη-κατωτερότητας 9-μηνών. Η αλισκιρένη 150 mg ή 300 mg ημερησίως ή η ραμιπρίλη 5 mg ή 10 mg ημερησίως χορηγήθηκαν για 36 εβδομάδες με προαιρετική προσθήκη στη θεραπεία υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg ή 25 mg) την 12η εβδομάδα και αμλοδιπίνης (5 mg ή 10 mg) την 22η εβδομάδα. Κατά την περίοδο 12 εβδομάδων, η μονοθεραπεία με αλισκιρένη μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 14,0/5,1 mmHg, σε σύγκριση με αντίστοιχη μείωση με ραμιπρίλη 11,6/3,6 mmHg, το οποίο συμφωνεί με το ότι η αλισκιρένη είναι μη κατώτερη της ραμιπρίλης στις επιλεγμένες δόσεις και οι διαφορές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν στατιστικά σημαντικές. Η ανοχή ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας, ωστόσο ο βήχας αναφέρθηκε πιο συχνά στην αγωγή με ραμιπρίλη από ότι με αλισκιρένη (14,2% έναντι 4,4%), ενώ η διάρροια ήταν πιο συχνή στην αγωγή με αλισκιρένη από ότι με ραμιπρίλη (6,6% έναντι 5,0%).

Σε μια μελέτη 8-εβδομάδων σε 754 ηλικιωμένους υπερτασικούς ( $\geq 65$  ετών) και υπερήλικες ασθενείς (30%  $\geq 75$  ετών) η αλισκιρένη σε δόσεις των 75 mg, 150 mg και 300 mg παρείχε στατιστικά σημαντική υψηλότερη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μαζί συστολικής και διαστολικής) όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης με τα 300 mg αλισκιρένης σε σύγκριση με τα 150 mg αλισκιρένης. Και οι τρεις δόσεις ήταν καλά ανεκτές στους ηλικιωμένους και υπερήλικες ασθενείς.

Δεν έχουν υπάρξει ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης και επίδραση στην καρδιακή συχνότητα σε ασθενείς υπό αγωγή σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Με την παύση της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επέστρεψε σταδιακά στα αρχικά επίπεδα σε μία περίοδο αρκετών εβδομάδων, με καμιά ένδειξη φαινομένου αναπήδησης (rebound effect) για την αρτηριακή πίεση ή την PRA.

Σε μια 36-εβδομάδων μελέτη που συμμετείχαν 820 ασθενείς με ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας, με την αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, επιπλέον της υπάρχουσας θεραπείας.

Τα συνδυασμένα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, επαναλαμβανόμενης καρδιακής προσβολής, εγκεφαλικού επεισοδίου και αιφνίδιου θανάτου με ανάνηψη ήταν παρόμοια με την ομάδα της αλισκιρένης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς που ελάμβαναν αλισκιρένη υπήρξε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των υπερκαλιαιμιών, υπότασης και νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η αλισκιρένη αξιολογήθηκε ως προς το καρδιαγγειακό ή/και νεφρικό όφελος σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε 8.606 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο (επιβεβαιωμένη από την πρωτεϊνουρία ή/και  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Στους περισσότερους ασθενείς η αρτηριακή πίεση ήταν καλά ελεγχμένη κατά την έναρξη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών.

Σε αυτή τη μελέτη, η αλισκιρένη 300 mg συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο όταν προστέθηκε στην καθιερωμένη θεραπεία η οποία περιελάμβανε είτε έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης είτε έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα επειδή οι συμμετέχοντες ήταν απίθανο να ωφεληθούν από την αλισκιρένη. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αναλογία κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της τάξεως του 1,09 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (Όριο Αξιοπιστίας 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,97, 1,22, δίπλευρος έλεγχος  $p=0,17$ ). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε νεφρικές επιπλοκές (4,7% έναντι 3,3%), υπερκαλιαιμία (36,9% έναντι 27,1%), υπόταση (18,4% έναντι 14,6%) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (2,7% έναντι 2,0%). Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

#### Υδροχλωροθειαζίδη

Το σημείο δράσης των θειαζιδικών διουρητικών βρίσκεται κυρίως στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια του νεφρού. Έχει φανεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοιό ως κύριο σημείο δέσμευσης για τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών και την αναστολή της μεταφοράς του  $\text{NaCl}$  στο άπω σωληνάριο. Ο τρόπος δράσης των θειαζιδικών είναι η αναστολή του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  με τον ανταγωνισμό για το σημείο του  $\text{Cl}^-$ , επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών: άμεσα με την αύξηση της αποβολής νατρίου και χλωρίου σε ένα κατά προσέγγιση ισοδύναμο βαθμό και έμμεσα με αυτή τη διουρητική δράση που μειώνει τον όγκο του πλάσματος με επακόλουθες αυξήσεις της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα, της έκκρισης αλδοστερόνης και της απώλειας καλίου στα ούρα και μια μείωση του καλίου ορού.

#### Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

Περισσότεροι από 3.900 ασθενείς έλαβαν Spimeo HCT άπαξ ημερησίως σε κλινικές δοκιμές.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση του Spimeo HCT παρείχε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις και της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης που διατηρήθηκαν καθ' όλο το διάστημα των 24 ωρών της δόσης. Η αντιυπερτασική δράση εκδηλώνεται κυρίως μέσα σε 1 εβδομάδα και η μέγιστη δράση διαπιστώνεται γενικώς μέσα σε 4 εβδομάδες. Η δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκε κατά την μακροχρόνια θεραπεία και ήταν ανεξάρτητη της ηλικίας, του φύλου, του δείκτη μάζας σώματος και της εθνικότητας. Η αντιυπερτασική δράση μίας εφάπαξ δόσης του συνδυασμού παρέμεινε για 24 ώρες. Έπειτα από την απόσυρση της θεραπείας με αλισκιρένη (αλισκιρένη με ή χωρίς προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης), η επαναφορά της αρτηριακής πίεσης στην αρχική τιμή ήταν βαθμιαία (3-4 εβδομάδες) χωρίς ενδείξεις φαινομένου αναπήδησης.

Το Spimeo HCT μελετήθηκε σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, η οποία συμπεριέλαβε 2.762 υπερτασικούς ασθενείς με διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 95$  mmHg και  $< 110$  mmHg (μέση αρχική αρτηριακή πίεση 153,6/99,2 mmHg). Σε αυτή τη μελέτη, το Spimeo HCT σε δόσεις από 150 mg/12,5 mg έως 300 mg/25 mg παρουσίασε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) από 17,6/11,9 mmHg έως 21,2/14,3 mmHg αντίστοιχα, σε σχέση με τα 7,5/6,9 mmHg με το εικονικό φάρμακο. Οι μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης με αυτές τις συνδυασμένες δόσεις ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες δόσεις αλισκιρένης και υδροχλωροθειαζίδης όταν χρησιμοποιούνταν ξεχωριστά. Ο συνδυασμός αλισκιρένης και υδροχλωροθειαζίδης εξουδετέρωσε την αντιδραστική αύξηση της PRA που προκαλεί η υδροχλωροθειαζίδα.

Όταν χορηγείται σε υπερτασικούς ασθενείς με αισθητά αυξημένη αρτηριακή πίεση (συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 160$  mmHg και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 100$  mmHg), το Spimeo HCT σε δόσεις από 150 mg/12,5 mg έως 300 mg/25 mg χορηγούμενο χωρίς τιτλοποίηση της δόσης προς τα πάνω από την μονοθεραπεία παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ρύθμισης της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης ( $< 140/90$  mmHg) σε σχέση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Σε αυτόν τον πληθυσμό, το Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg έως 300 mg/25 mg παρείχε δοσοεξαρτώμενη μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης από 20,6/12,4 mmHg έως 24,8/14,5 mmHg, η οποία ήταν σημαντικά ανώτερη από τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Η ασφάλεια της συνδυασμένης θεραπείας ήταν παρόμοια με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της υπέρτασης ή την παρουσία ή απουσία πρόσθετου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η υπόταση και οι σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν συχνές με τη συνδυασμένη θεραπεία, χωρίς αυξημένη επίπτωση σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε μία μελέτη με 880 τυχαιοποιημένους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν επαρκώς σε θεραπεία με αλισκιρένη 300 mg, ο συνδυασμός αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης 300 mg/25 mg δημιούργησε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης της τάξεως του 15,8/11,0 mmHg, οι οποίες ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τη μονοθεραπεία με αλισκιρένη 300 mg. Σε μία μελέτη με 722 τυχαιοποιημένους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν επαρκώς σε θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδα 25 mg, ο συνδυασμός αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης 300 mg/25 mg δημιούργησε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης της τάξεως του 16,78/10,7 mmHg, οι οποίες ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδα 25 mg.

Σε μία άλλη κλινική δοκιμή, εκτιμήθηκε επίσης η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Spimeo HCT σε 489 παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν σε υδροχλωροθειαζίδα 25 mg (αρχική συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση 149,4/96,8 mmHg). Σε αυτόν τον δύσκολο να θεραπευθεί πληθυσμό, το Spimeo HCT παρείχε μείωση της αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) της τάξεως των 15,8/11,9 mmHg σε σχέση με 15,4/11,3 mmHg για την ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα, 13,6/10,3 mmHg για την αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδα και 8,6/7,9 mmHg για τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδα, με ασφάλεια παρόμοια με τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδα.

Σε μία μελέτη με 183 τυχαιοποιημένους ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση  $\geq 105$  και  $< 120$  mmHg), αποδείχθηκε ότι το σχήμα της θεραπείας με αλισκιρένη με προαιρετική προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης 25 mg ήταν ασφαλές κι αποτελεσματικό στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Αλισκιρένη

#### Απορρόφηση

Μετά την απορρόφηση από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αλισκιρένης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 1-3 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης είναι περίπου 2-3%. Γεύματα με υψηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν τη  $C_{max}$  κατά 85% και την AUC κατά 70%. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 5-7 ημέρες με χορήγηση άπαξ ημερησίως και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερα απ' ό,τι με την αρχική δόση.

#### Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 135 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η αλισκιρένη κατανέμεται εκτεταμένα στον εξωαγγειακό χώρο. Η δέσμευση της αλισκιρένης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μέτρια (47-51%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση.

#### Μεταβολισμός και απέκκριση

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 40 ώρες (εύρος 34-41 ώρες). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία στα κόπρανα (ανάκτηση της λαμβανόμενης από το στόμα ραδιενεργού δόσης = 91%). Περίπου το 1,4% της συνολικής δόσης από το στόμα μεταβολίζεται. Το ένζυμο το οποίο ευθύνεται για το μεταβολισμό αυτό είναι το CYP3A4. Περίπου 0,6% της δόσης εντοπίζεται στα ούρα μετά τη χορήγηση από το στόμα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η μέση κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 9 l/h.

#### Γραμμικότητα

Η έκθεση στην αλισκιρένη αυξήθηκε ελαφρώς περισσότερο από ότι κατ' αναλογία με την αύξηση της δόσης. Μετά την χορήγηση εφάπαξ δόσης στο εύρος από 75 έως 600 mg, μία αύξηση κατά 2-φορές στη δόση έχει ως αποτέλεσμα αύξηση κατά ~2,3 και 2,6-φορές στην AUC και την  $C_{max}$  αντίστοιχα. Δεν έχουν αναγνωριστεί μηχανισμοί υπεύθυνοι για την απόκλιση από την αναλογικότητα της δόσης. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ο κορεσμός των μεταφορέων στο σημείο απορρόφησης ή στην οδό ηπατοχολικής κάθαρσης.

### Υδροχλωροθειαζίδη

#### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης έπεται από μία δόση από το στόμα, είναι ταχεία ( $T_{max}$  περίπου 2 ώρες). Η αύξηση της μέσης AUC είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος.

Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης, εάν υπάρχει, έχει ελάχιστη κλινική σημασία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 70% μετά από χορήγηση από το στόμα.

#### Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 4-8 l/kg. Η κυκλοφορούσα υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ορού (40-70%), κυρίως τη λευκωματίνη ορού. Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται ακόμη στα ερυθροκύτταρα σε επίπεδα περίπου τριπλάσια από εκείνα στο πλάσμα.

#### Μεταβολισμός και απέκκριση

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται από το πλάσμα με χρόνο ημίσειας ζωής κατά μέσο όρο 6 έως 15 ώρες κατά την τελική φάση της αποβολής. Δεν υπάρχει καμία αλλαγή στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης με την επαναληπτική δοσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως. Υπάρχει ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 95% της απορροφούμενης δόσης που αποβάλλεται ως αναλλοίωτη ουσία στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση συνίσταται από παθητική διήθηση και ενεργή απέκκριση στο νεφρικό σωληνάριο.

### Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

Έπειτα από χορήγηση από το στόμα δισκίων Spimeo HCT, ο χρόνος για τη διάμεση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι μέσα σε 1 ώρα για την αλισκιρένη και 2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

Ο ρυθμός και ο βαθμός της απορρόφησης του Spimeo HCT είναι ισοδύναμοι με τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης και της υδροχλωροθειαζίδης όταν χορηγούνται μεμονωμένα ως μονοθεραπείες. Παρόμοια επίδραση της τροφής παρατηρήθηκε για το Spimeo HCT όπως και όταν χορηγούνται μεμονωμένα ως μονοθεραπείες.

### Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Έχει αποδειχθεί ότι το Spimeo HCT είναι μία αποτελεσματική, άπαξ ημερησίως χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία για ενήλικες ασθενείς, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος και την εθνικότητα.

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική νόσο. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή του Spimeo HCT σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν διατίθενται δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με Spimeo HCT. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Με την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι τιμές AUC της υδροχλωροθειαζίδης αυξάνονται και ο ρυθμός απέκκρισης από τα ούρα μειώνεται. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια βαρύτητα νεφρικής δυσλειτουργίας, έχει παρατηρηθεί 3-πλάσια αύξηση στην AUC της υδροχλωροθειαζίδης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί 8-πλάσια αύξηση στην AUC. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανουρία ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) και η ταυτόχρονη χρήση Spimeo HCT με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Χορήγηση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης των 300 mg αλισκιρένης συνδέθηκε με πολύ μικρές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης (μεταβολή της  $C_{\max}$  μικρότερη από 1,2 φορές, αύξηση της AUC έως και 1,6 φορές) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το χρονοδιάγραμμα της αιμοδιύλισης δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD). Ως εκ τούτου, εάν η χορήγηση της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που λαμβάνουν αιμοκάθαρση θεωρείται αναγκαία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς. Ωστόσο, η χρήση της αλισκιρένης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης του Spimeo HCT στους ηλικιωμένους ασθενείς. Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης είναι μειωμένη και στους υγιείς και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους σε σχέση με νεαρούς υγιείς εθελοντές.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας με την αλισκιρένη δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, του αναπνευστικού ή του καρδιαγγειακού. Ευρήματα κατά τη διάρκεια των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα ήταν σύμφωνα με την πιθανότητα τοπικά ερεθιστικής δράσης ή τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις της αλισκιρένης. Δεν εντοπίστηκε δυναμικό καρκινογένεσης για την αλισκιρένη σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας 6 μηνών με διαγονιδιακούς ποντικούς. Ένα αδένωμα του παχέος εντέρου και ένα αδενοκαρκίνωμα του τυφλού εντέρου που καταγράφηκαν σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε δόση 1.500 mg/kg/ημερησίως δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Η αλισκιρένη δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο δυναμικό, εμβρυϊκή τοξικότητα ή τερατογένεση. Η γονιμότητα, η προγεννητική ανάπτυξη και η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν στους αρουραίους.

Προκλινικές αξιολογήσεις για την υποστήριξη της χορήγησης υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους συμπεριελάμβαναν δοκιμασίες γονιδιοτοξικότητας *in vitro* και μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας και καρκινογένεσης σε τρωκτικά. Διατίθενται εκτεταμένα κλινικά δεδομένα για την υδροχλωροθειαζίδα, τα οποία αποτυπώνονται στις σχετικές ενότητες.

Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας 2 εβδομάδων και 13 εβδομάδων ήταν σύμφωνα με αυτά που παρατηρήθηκαν προηγουμένως στις μονοθεραπείες με αλισκιρένη ή υδροχλωροθειαζίδα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ή μη αναμενόμενα ευρήματα σε σχέση με την ανθρώπινη χρήση. Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας 13 εβδομάδων σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα κενοτόπια στα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης του φλοιού των επινεφριδίων. Το εύρημα παρατηρήθηκε στα ζώα που έπαιρναν υδροχλωροθειαζίδα αλλά όχι στα ζώα που έπαιρναν μόνο αλισκιρένη ή έκδοχο. Δεν υπήρξε στοιχείο που να δείχνει ότι αυτό το εύρημα ενισχύονταν από τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης καθώς εμφανίστηκε μόνο με μικρότερη βαρύτητα σε όλα τα ζώα.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Πυρήνας δισκίου:

Κυτταρίνη Μικροκρυσταλλική  
Κροσποβιδόνη  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Άμυλο σίτου  
Ποβιδόνη  
Μαγνήσιο στεατικό  
Πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο  
Τάλκης

#### Επικάλυψη:

Τάλκης  
Υπρομελλόζη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PA/Alu/PVC – Alu:

Μεμονωμένες συσκευασίες που περιέχουν 7, 14, 28, 30, 50 ή 56 δισκία.

Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 90, 98 ή 280 δισκία.

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) – Alu:

Μεμονωμένες συσκευασίες που περιέχουν 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ή 98 δισκία.

Μεμονωμένες συσκευασίες (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 56 x 1 δισκία.

Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 280 δισκία.

Πολλαπλές συσκευασίες (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 98 x 1 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες ή όλες οι περιεκτικότητες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/021-040

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

23.06.2011

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Έκδοχα: Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg μονοϋδρική λακτόζη και 24,5 mg άμυλο σίτου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Βιολετί-λευκό, αμφίκυρτο, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με εντυπωμένα τα αρχικά «CVI» στη μία πλευρά και «NVR» στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης στους ενήλικες.

Το Spimeo HCT ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με μόνο αλισκιρένη ή μόνο με υδροχλωροθειαζίδη.

Το Spimeo HCT ενδείκνυται ως θεραπεία αντικατάστασης σε ασθενείς που ρυθμίζονται επαρκώς με αλισκιρένη και υδροχλωροθειαζίδη, χορηγούμενα παράλληλα, στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως στο συνδυασμό.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση του Spimeo HCT είναι ένα δισκίο την ημέρα. Το Spimeo HCT πρέπει να λαμβάνεται με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να παίρνετε χυμό γκέιπφρουτ μαζί με το Spimeo HCT.

Η αντιυπερτασική δράση εκδηλώνεται σε μεγάλο βαθμό μέσα σε 1 εβδομάδα και το μέγιστο αποτέλεσμα διαπιστώνεται γενικώς μέσα σε 4 εβδομάδες.

Δοσολογία σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται επαρκώς σε μονοθεραπεία με αλισκιρένη ή υδροχλωροθειαζίδη

Ενδέχεται να συνιστάται η εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης με κάθε μία από τις δύο ουσίες πριν τη μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό. Όταν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της απευθείας μετάβασης από τη μονοθεραπεία στο σταθερό συνδυασμό.

Το Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία με αλισκιρένη 300 mg ή υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg ή με Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg.



Εάν η αρτηριακή πίεση εξακολουθεί να μη ρυθμίζεται μετά από 2-4 εβδομάδες θεραπείας, η δοσολογία μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω μέχρι το μέγιστο Spimeo HCT 300 mg/25 mg ημερησίως. Η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

#### Δοσολογία για θεραπεία αντικατάστασης

Για λόγους ευκολίας, οι ασθενείς που λαμβάνουν αλσικιρένη και υδροχλωροθειαζίδη από ξεχωριστά δισκία μπορεί να αλλάξουν θεραπεία με ένα δισκίο Spimeo HCT σταθερού συνδυασμού, το οποίο θα περιέχει τις ίδιες δόσεις των ουσιών.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το Spimeo HCT αντενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με ανουρία και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Η ταυτόχρονη χρήση του Spimeo HCT με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ΑΥΑ) ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΑΜΕΑ) αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αλσικιρένης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι 150 mg. Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών αυξάνοντας την δόση στα 300 mg.

#### Παιδιατρικοί ασθενείς

Το Spimeo HCT δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλ. παράγραφο 6.1), ή σε άλλες ουσίες προερχόμενες από τη σουλφοναμίδη.
- Ιστορικό αγγειοοίδηματος με αλσικιρένη.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ανουρία.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Ανθιστάμενη υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υπερασβεστιαίμια και συμπτωματική υπερουριχαιμία.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση αλσικιρένης με κυκλοσπορίνη και ιτρακοναζόλη, δύο πολύ ισχυρούς αναστολείς της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr) και άλλων ισχυρών αναστολέων της Ρ-gr (π.χ. κινιδίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χρήση αλσικιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Σε ευαίσθητα άτομα, έχουν αναφερθεί υπόταση, συγκοπή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαμία και αλλαγές στη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), ειδικά αν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου δεν συνιστάται ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, συνδυάζοντας αλισκιρένη με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA) ή αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AYA).

Η χρήση της αλισκιρένης σε συνδυασμό με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η αλισκιρένη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (λειτουργική κατηγορία III-IV κατά New York Heart Association (NYHA)). Το Spimeo HCT θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω των περιορισμένων δεδομένων για την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

##### Αγγειοοίδημα

Όπως με τους υπόλοιπους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα) σε ασθενείς που χρησιμοποιούν την αλισκιρένη.

Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης) (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.8). Επομένως χρειάζεται προσοχή όταν συνταγογραφείται η αλισκιρένη σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8) ειδικά στην έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστεί αγγειοοίδημα, το Spimeo HCT θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση μέχρι να υπάρξει πλήρης και επιβεβαιωμένη εξάλειψη των σημείων και συμπτωμάτων. Όταν υπάρχει προσβολή στη γλώσσα, στη γλωττίδα ή στον λάρυγγα θα πρέπει να χορηγηθεί αδρεναλίνη. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να παρέχονται τα απαραίτητα μέτρα για να διατηρηθούν ανοιχτές οι δίοδοι αέρα.

##### Ασθενείς με υπονατρίαμια ή/και μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο

Σε ασθενείς με υπονατρίαμια ή/και με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο, όπως εκείνοι που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών, μπορεί να εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με Spimeo HCT. Το Spimeo HCT θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από διόρθωση τυχόν προϋπάρχουσας υπονατρίαμιας ή/και μειωμένου ενδοαγγειακού όγκου.

### Διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Η θεραπεία με Spimeo HCT θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας και οποιασδήποτε συνυπάρχουσας υπομαγνησιαμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υποκαλιαιμίας ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία. Τα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις στις οποίες εμφανίζεται αυξημένη απώλεια καλίου, για παράδειγμα νεφροπάθειες με απώλεια άλατος και προνεφρική (καρδιογενή) νεφρική δυσλειτουργία. Αν η υποκαλιαιμία αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με την υδροχλωροθειαζίδη το Spimeo HCT θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι τη διόρθωση και σταθεροποίηση των επιπέδων του καλίου. Αν και μπορεί να αναπτυχθεί υποκαλιαιμία με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, η ταυτόχρονη θεραπεία με αλίσκιρην μπορεί να μειώσει την προκαλούμενη από διουρητικά υποκαλιαιμία. Ο κίνδυνος εμφάνισης υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ασθενείς που παρουσιάζουν ταχεία διούρηση, ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη ηλεκτρολυτών από το στόμα και ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Αντίστροφα, κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του καλίου ορού με την αλίσκιρην και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο ΣΡΑΑ ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση. Η ταυτόχρονη χρήση αλίσκιρην με ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.5 και 4.8).

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υπονατρίαμίας και υποχλωραιμικής αλκάλωσης ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υπονατρίαμία. Έχει παρατηρηθεί υπονατρίαμία, συνοδευόμενη από νευρολογικά συμπτώματα (ναυτία, προοδευτικό αποπροσανατολισμό, απάθεια). Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της προϋπάρχουσας υπονατρίαμίας. Σε περίπτωση που αναπτύσσεται σοβαρή ή ταχεία υπονατρίαμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Spimeo HCT, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί μέχρι η νατρίαμία να φτάσει στα φυσιολογικά επίπεδα.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το Spimeo HCT θα μείωνε ή θα προλάμβανε την προκαλούμενη από διουρητικά υπονατρίαμία. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικώς ήπιο και συνήθως δεν απαιτείται θεραπεία.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα του καλίου, νατρίου και μαγνησίου.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία και μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προϋπάρχουσας υπερασβεστιαμίας. Το Spimeo HCT θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεστιαμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπούν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

### Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την αζωθαιμία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Όταν το Spimeo HCT χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών ορού συμπεριλαμβανομένου του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ή ανουρία (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Spimeo HCT σε ασθενείς που πρόσφατα έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

Αναφορικά με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται η αλισκιρένη παρουσία καταστάσεων που προδιαθέτουν για νεφρική δυσλειτουργία όπως υποογκαιμία (π.χ. λόγω της απώλειας αίματος, σοβαρή ή παρατεταμένη διάρροια, συνεχόμενος έμετος, κ.λπ.), καρδιακή νόσος, ηπατική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης ή νεφρική νόσος. Η ταυτόχρονη χρήση αλισκιρένης με AMEA ή AYA αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου που λάμβαναν αλισκιρένη, έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας. Σε περίπτωση που εμφανιστούν οποιαδήποτε σημάδια νεφρικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η αλισκιρένη.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Οι θειαζιδές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας ή προϊούσα ηπατική νόσο, καθώς μικρές διαταραχές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να επισπεύσουν το ηπατικό κώμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση του Spimeo HCT σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω της υδροχλωροθειαζιδής, το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Spimeo HCT σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

### Ήπιοι αναστολείς της P-gr

Η συγχορήγηση αλισκιρένης 300 mg με κετοκοναζόλη 200 mg ή βεραπαμίλη 240 mg είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 76% ή 97% στην AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Επομένως απαιτείται προσοχή όταν η αλισκιρένη συγχορηγείται με ήπιους αναστολείς της P-gr όπως η κετοκοναζόλη ή η βεραπαμίλη (βλ. παράγραφο 4.5).

### Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, εφιστάται ιδιαίτερα η προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτής ή της μιτροειδούς βαλβίδας, ή από υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

### Στένωση της νεφρικής αρτηρίας και νεφραγγειακή υπέρταση

Δεν υπάρχουν κλινικά ελεγχόμενα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Spimeo HCT σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, ή στένωση σε μονήρες νεφρό. Ωστόσο, όπως με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης, υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος για νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας χρησιμοποιούν αλισκιρένη. Επομένως απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

### Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Έχει αναφερθεί ότι τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζιδής, προκαλούν εξάρσεις ή ενεργοποιούν τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

### Μεταβολικές επιδράσεις και επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζιδής, μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη και να αυξήσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος στον ορό. Σε διαβητικούς ασθενείς, ενδέχεται να απαιτηθούν αναπροσαρμογές της δόσης της ινσουλίνης ή των λαμβανόμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων. Η ταυτόχρονη χρήση του Spimeo HCT με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω του συστατικού υδροχλωροθειαζιδής, το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε συμπτωματική υπερουριχαιμία (βλ. παράγραφο 4.3). Η υδροχλωροθειαζιδή μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού λόγω της μειωμένης κάθαρσης του ουρικού οξέος και μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει υπερουριχαιμία καθώς και να επισπεύσει την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας σε ευαίσθητους ασθενείς.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεστιαϊμία και μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προϋπάρχουσας υπερασβεστιαϊμίας. Το Spimeo HCT θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεστιαϊμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαϊμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπουν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

### Φωτοευαισθησία

Με θειαζιδικά διουρητικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Spimeo HCT, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν κριθεί απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προστασία περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA.

### Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζιδή, μια σουλφοναμίδη, έχει συσχετιστεί με μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση που έχει σαν αποτέλεσμα οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό πόνο και κατά κανόνα εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Το μη θεραπευμένο οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζιδής όσο το δυνατόν ταχύτερα. Έγκαιρη ιατρική ή χειρουργική θεραπεία μπορεί να χρειαστεί αν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες ή την πενικιλίνη.

## Γενικά

Σε περίπτωση σοβαρής και επιμένουσας διάρροιας, η θεραπεία με Spimeo HCT θα πρέπει να διακοπεί.

Όπως με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Μπορεί να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη σε ασθενείς, αλλά είναι πιθανότερες σε ασθενείς με αλλεργία και άσθμα.

## Έκδοχα

Το Spimeo HCT περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το Spimeo HCT περιέχει άμυλο σίτου. Είναι κατάλληλο για ανθρώπους με κοιλιακή νόσο. Οι ασθενείς με αλλεργία σίτου (διαφορετική από την κοιλιακή νόσο) δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις του Spimeo HCT

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό:* Η καλιοδιουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μετριάζει το καλιοσυντηρητικό αποτέλεσμα της αλίσκινης. Ωστόσο, αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμενόταν να ισχυροποιείται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που συσχετίζονται με την απώλεια καλίου και την υποκαλιαιμία (π.χ. λοιπά καλιουρητικά διουρητικά, κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH), αμφοτερικίνη, καρβενοξολόνη, πενικιλίνη G, παράγωγα σαλικυλικού οξέος). Αντιθέτως, η συγχρόνηση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ, των ΜΣΑΦ ή των παραγόντων που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρωμάτα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού. Εάν η συγχρόνηση με έναν παράγοντα που επηρεάζει το επίπεδο καλίου στον ορό θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται προσοχή. Ο συνδυασμός αλίσκινης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού:* Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού όταν το Spimeo HCT χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδος, αντιαρρυθμικά).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), περιλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2 αναστολείς), ακετυλοσαλικυλικού οξέος και μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ:* Όπως και με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση της αλίσκινης. Τα ΜΣΑΦ μπορούν επίσης να μειώσουν το διουρητικό και αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της υδροχλωροθειαζίδης.

Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς) η χορήγηση αλίσκινης και υδροχλωροθειαζίδης ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση του Spimeo HCT με ένα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

*Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:* Η αντιυπερτασική δράση του Spimeo HCT μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων.

### Πρόσθετες πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αλισκιρένης

Ο συνδυασμός αλισκιρένης με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες της αλισκιρένης περιλαμβάνουν ακενοκουμαρόλη, ατενολόλη, σελεκοξίμη, φαινοφιβράτη, πιουλιταζόνη, αλλοπουρινόλη, ισοσορβίδη-5-μονονιτρική, διγοξίνη, μεθορμίνη, αμλοδιπίνη, ατορβαστατίνη, σιμετιδίνη και υδροχλωροθειαζίδη. Δεν έχουν εντοπιστεί κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις. Ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης της αλισκιρένης ή των παραπάνω συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

*Αλληλεπιδράσεις της P-γλυκοπρωτεΐνης:* Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gr) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύριο εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης. Η ριφαμπικίνη, η οποία είναι επαγωγέας της P-gr, μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης κατά περίπου 50% σε μια κλινική μελέτη. Άλλοι επαγωγείς της P-gr (St. John's wort [βαλσαμόχορτο]) μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης. Μολονότι αυτό δεν έχει διερευνηθεί για την αλισκιρένη, είναι γνωστό ότι η P-gr ελέγχει επίσης την πρόσληψη διαφόρων υποστρωμάτων από τους ιστούς και οι αναστολείς της P-gr μπορούν να αυξήσουν το κλάσμα της συγκέντρωσης στους ιστούς προς τη συγκέντρωση στο πλάσμα. Επομένως, οι αναστολείς της P-gr μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του φαρμάκου στους ιστούς περισσότερο από ότι τα επίπεδα στο πλάσμα. Η πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με το φάρμακο στο P-gr σημείο φαίνεται να εξαρτάται από το βαθμό αναστολής αυτού του μεταφορέα.

*Ισχυροί αναστολείς της P-gr:* Μία μελέτη αλληλεπίδρασης εφάπαξ δόσης του φαρμάκου σε υγιείς εθελοντές έχει δείξει ότι η κυκλοσπορίνη (200 και 600 mg) αυξάνει την  $C_{max}$  της αλισκιρένης 75 mg κατά 2,5 φορές περίπου και την AUC κατά 5 φορές περίπου. Η αύξηση μπορεί να είναι μεγαλύτερη με υψηλότερες δόσεις αλισκιρένης. Σε υγιείς εθελοντές, η ιτρακοναζόλη (100 mg) αυξάνει την AUC και την  $C_{max}$  της αλισκιρένης (150 mg) μέχρι 6,5-φορές και 5,8-φορές, αντίστοιχα. Επομένως, αντενδείκνυται η συγχορήγηση της αλισκιρένης με ισχυρούς αναστολείς της P-gr (βλ. παράγραφο 4.3).

*Ήπιοι αναστολείς της P-gr:* Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης (200 mg) ή βεραπαμίλης (240 mg) με αλισκιρένη (300 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 76% ή 97% στην AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Η αλλαγή στα επίπεδα του πλάσματος της αλισκιρένης κατά την παρουσία της κετοκοναζόλης ή βεραπαμίλης αναμένεται να είναι μέσα στα όρια τα οποία θα μπορούσαν να επιτευχθούν εάν διπλασιαζόταν η δόση της αλισκιρένης. Δόσεις αλισκιρένης μέχρι 600 mg ή διπλάσιες της υψηλότερης συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης έχει φανεί να είναι καλά ανεκτές σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι συγχορήγηση αλισκιρένης με κετοκοναζόλη ενισχύει την απορρόφηση της αλισκιρένης από το γαστρεντερικό σύστημα και μειώνει την χολική απέκκριση. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν η αλισκιρένη χορηγείται με κετοκοναζόλη, βεραπαμίλη ή με άλλους ήπιους αναστολείς της P-gr (κλαριθρομυκίνη, τελητρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, αμιδαρόνη).

*Υπόστρώματα ή ασθενείς αναστολείς της P-gr:* Δεν έχουν παρατηρηθεί σχετικές αλληλεπιδράσεις με την ατενολόλη, διγοξίνη, αμλοδιπίνη ή την σιμετιδίνη. Όταν χορηγήθηκε με ατορβαστατίνη (80 mg), η AUC και η  $C_{max}$  σε σταθερή κατάσταση της αλισκιρένης (300 mg) αυξήθηκαν κατά 50%.

*Αναστολείς πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (ΠΜΟΑ):* Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αλισκιρένη μπορεί να είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων. Επομένως, υπάρχει το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων μεταξύ αναστολέων ΠΜΟΑ και αλισκιρένης, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. αλληλεπίδραση με χυμό γκρέιπφρουτ).

*Χυμός γκρέιπφρουτ:* Η χορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ μαζί με αλισκιρένη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και της  $C_{max}$  της αλισκιρένης. Η συγχορήγηση με αλισκιρένη 150 mg οδήγησε σε μείωση 61% της AUC της αλισκιρένης και η συγχορήγηση με αλισκιρένη 300 mg οδήγησε σε μείωση 38% της AUC της αλισκιρένης. Αυτή η μείωση πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή που προκαλεί ο χυμός γκρέιπφρουτ στην διαμεσολαβούμενη μέσω πολυπεπτιδίων που μεταφέρουν οργανικά ανιόντα πρόσληψη της αλισκιρένης μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επομένως, λόγω του κινδύνου της θεραπευτικής αποτυχίας, ο χυμός γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το Sprimeo HCT.

*Φουροσεμίδα:* Όταν η αλισκιρένη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με φουροσεμίδα, η AUC και η  $C_{max}$  της φουροσεμίδης μειώθηκαν κατά 28% και 49%, αντίστοιχα. Συνεπώς, συνιστάται η παρακολούθηση των επιδράσεων κατά την έναρξη και προσαρμογή της θεραπείας της φουροσεμίδης προς αποφυγή πιθανής μειωμένης δράσης σε κλινικές περιπτώσεις υπερφόρτωσης όγκου.

*Βαρφαρίνη:* Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

*Αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα:* Έχει φανεί ότι γεύματα με υψηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν σημαντικά την απορρόφηση της αλισκιρένης.

#### Πρόσθετες πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης

Όταν χορηγούνται παράλληλα, τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με θειαζιδικά διουρητικά:

*Λίθιο:* Οι θειαζίδες μειώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου, επομένως, με την υδροχλωροθειαζίδα ενδέχεται να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας του λιθίου. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση λιθίου και υδροχλωροθειαζίδης. Εάν αυτός ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό κατά την συγχορήγηση.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes):* Λόγω του κινδύνου υποκαλιαιμίας, η υδροχλωροθειαζίδα πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes), ιδίως αντιαρρυθμικά κλάσεως Ia και III και μερικά αντιψυχωσικά.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το επίπεδο του νατρίου στον ορό:* Η υπονατρίαμική δράση των διουρητικών μπορεί να ενταθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων όπως τα αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, κλπ. Ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη μακροχρόνια χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

*Αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη):* Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να μειώσει την ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες όπως η νοραδρεναλίνη. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης είναι αβέβαιη και δεν αρκεί για να αποκλειστεί η χρήση τους.



*Διγοζίνη ή άλλες γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:* Η επαγόμενη από θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαιμία μπορεί να παρουσιαστούν ως ανεπιθύμητες ενέργειες, που ευνοούν την εκδήλωση επαγόμενων από δακτυλίτιδα καρδιακών αρρυθμιών.

*Βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου:* Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βιταμίνη D ή άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου του ορού. Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαϊμία σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερασβεστιαϊμία (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμός, κακοήθεια ή νόσους που διαμεσολαβούνται από την βιταμίνη D) με την αύξηση της σωληναριακής επαναπορρόφησης του ασβεστίου.

*Αντιδιαβητικοί παράγοντες (π.χ. ινσουλίνη και λαμβανόμενοι από το στόμα αντιδιαβητικοί παράγοντες):* Οι θειαζίδες μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος. (βλ. παράγραφο 4.4). Η μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τη λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με την υδροχλωροθειαζίδη.

*B-αναστολείς και διαζοξίδη:* Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική επίδραση της διαζοξίδης.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας:* Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές των δόσεων των ουρικοζουρητικών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης της προβενεσίδης ή της σουλφινουραζόνης. Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσει την επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Αντιχολινεργικοί παράγοντες και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την κινητικότητα του στομάχου:* Η βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδίνη), προφανώς λόγω της μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου. Αντίθετα, αναμένεται ότι οι προκινητικές ουσίες όπως η σισαπρίδη μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών.

*Αμανταδίνη:* Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η αμανταδίνη.

*Ρητίνες ανταλλαγής ιόντων:* Η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, περιλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μειώνεται από τη χολεστυραμίνη ή την κολεστιπόλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπο-θεραπευτικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών. Ωστόσο, η ρύθμιση της δοσολογίας της υδροχλωροθειαζίδης και της ρητίνης, έτσι ώστε η υδροχλωροθειαζίδη να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση των ρητινών, δυνητικά θα ελαχιστοποιήσει την αλληλεπίδραση.

*Κυτταροτοξικοί παράγοντες:* Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν την νεφρική αποβολή κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους επιδράσεις.

*Μη εκπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών:* Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενισχύουν τη δράση των μυοσκελετικών χαλαρωτικών όπως των παραγώγων του κουραρίου.

*Οινόπνευμα, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά:* Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με ουσίες που επίσης μειώνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. μειώνοντας τη δραστηριότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος ή την άμεση αγγειοδιαστολή) μπορεί να ενισχύσει την ορθοστατική υπόταση.

*Μεθυλντόπα:* Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας που παρουσιάστηκαν με την ταυτόχρονη χρήση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπας.

*Σκιαγραφικοί παράγοντες ιωδίου:* Σε περίπτωση επαγόμενης από διουρητικά αφυδάτωσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά με υψηλές δόσεις ιωδιούχων σκευασμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατωθούν εκ νέου πριν από τη χορήγηση.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της αλισκιρένης σε έγκυες γυναίκες. Η αλισκιρένη δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3). Άλλες ουσίες, οι οποίες δρουν άμεσα στο ΣΡΑΑ, έχουν συσχετιστεί με σοβαρές εμβρυϊκές δυσπλασίες και θάνατο του νεογνού, όταν χρησιμοποιούνται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά την εγκυμοσύνη, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βασιζόμενοι στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εμβryo-πλακουντική άρδευση και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία, λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου του πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς την ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις, όπου καμία άλλη θεραπεία δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες κλινικές μελέτες με αυτόν το συνδυασμό, επομένως δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται το Spimeo HCT κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες που σκοπεύουν να μείνουν έγκυες και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί η μετάβαση σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία. Εάν κατά τη θεραπεία διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η λήψη του Spimeo HCT πρέπει να διακοπεί το συντομότερο δυνατό.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλισκικρένη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η αλισκικρένη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των αρουραίων.

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις προκαλούν έντονη διούρηση που μπορεί να αναστείλει την παραγωγή γάλακτος.

Η χρήση του Spimeo HCT δεν συνιστάται κατά το θηλασμό. Εάν το Spimeo HCT χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό, θα πρέπει να χορηγείται σε όσο το δυνατόν χαμηλότερη δοσολογία.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Το Spimeo HCT είναι απίθανο να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η λήψη αντιυπερτασικής θεραπείας μπορεί ενίοτε να προκαλέσει ζάλη ή υπνηλία.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Συνδυασμός αλισκικρένης/υδροχλωροθειαζίδης

Η ασφάλεια του Spimeo HCT έχει αξιολογηθεί σε 9 κλινικές δοκιμές με περισσότερους από 3.900 ασθενείς, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται πάνω από 700 που έλαβαν θεραπεία για περισσότερους από 6 μήνες και 190 για περισσότερο από 1 έτος. Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν παρουσίαζε κάποια συσχέτιση με το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, τη φυλή ή την εθνότητα. Η θεραπεία με Spimeo HCT είχε μία αντίστοιχη με το εικονικό φάρμακο συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε δόσεις έως και 300 mg/25 mg. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικώς ήπιες και παροδικής φύσεως και η διακοπή της θεραπείας απαιτήθηκε όχι συχνά. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου που παρατηρήθηκε με το Spimeo HCT είναι η διάρροια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του Spimeo HCT (αλισκικρένη και υδροχλωροθειαζίδη) και αναφέρονται στις αντίστοιχες παραγράφους για τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να συμβούν με το Spimeo HCT.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατίθενται παρακάτω ορίζεται με τη χρήση του εξής κανόνα: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**

Συχνές	Διάρροια
--------	----------

*Διάρροια:* Η διάρροια αποτελεί μία σχετιζόμενη με τη δόση ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο της αλισκικρένης. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Spimeo HCT ήταν 1,3% σε σύγκριση με το 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αλισκικρένη ή 1,9% με υδροχλωροθειαζίδη.

*Κάλιο ορού:* Σε μία μεγάλη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, οι αντίθετες επιδράσεις της αλισκικρένης (150 mg ή 300 mg) και της υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg ή 25 mg) στο κάλιο του ορού, κατά προσέγγιση αντιστάθμισαν η μία την άλλη σε πολλούς ασθενείς. Σε άλλους ασθενείς, μπορεί να είναι κυρίαρχη η μία ή η άλλη επίδραση. Σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικοί προσδιορισμοί του καλίου στον ορό σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα, προκειμένου να εντοπιστεί πιθανή διαταραχή του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλ. παραγράφους 4.4. και 4.5).

### Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα μεμονωμένα συστατικά

Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να παρουσιαστούν και με το Spimevo HCT, ακόμη κι εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές.

#### Αλισκιρένη

Η θεραπεία με αλισκιρένη έως και 300 mg οδήγησε σε μία παρόμοια με το εικονικό φάρμακο συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικώς ήπιες και παροδικές και χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας όχι συχνά. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου είναι η διάρροια.

Οι γνωστές ανεπιθύμητες αντιδράσεις της αλισκιρένης παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα χρησιμοποιώντας τον ίδιο κανόνα που περιγράφεται παραπάνω για τον σταθερό συνδυασμό.

<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Ζάλη
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές:	Υπόταση
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Διάρροια
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Σπάνιες:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Όχι συχνές:	Εξάνθημα, σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένης τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου
Σπάνιες:	Αγγειοοίδημα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Συχνές:	Αρθραλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Όχι συχνές:	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Όχι συχνές:	Οίδημα περιφερικό
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Συχνές:	Υπερκαλιαιμία
Σπάνιες:	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος
Σπάνιες:	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη

Αγγειοοίδημα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, αγγειοοίδημα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη εμφανίστηκαν σπάνια με ποσοστά εμφάνισης συγκρίσιμα με θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή με τα φάρμακα σύγκρισης.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα). Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν επίσης αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων που υποδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας/αγγειοοίδημα (ιδιαίτερα δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη) οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχει παρατηρηθεί αρθραλγία. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό συνέβη ως συνέπεια της αντίδρασης υπερευαισθησίας.

*Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης:* Παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη (μέση μείωση περίπου 0,05 mmol/l και 0,16 του ποσοστιαίου όγκου αντίστοιχα). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας. Αυτές οι επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλους παράγοντες που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, όπως τους ΑΜΕΑ και τους ΑΥΑ.

*Κάλιο ορού:* Αυξήσεις του καλίου ορού έχουν παρατηρηθεί με αλισκιρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο σύστημα ΣΡΑΑ ή με ΜΣΑΦ. Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση. Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου νεφρική δυσλειτουργία και περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4). Υπάρχουν επίσης αναφορές περιφερικού οιδήματος, αύξησης της κρεατινίνης αίματος και σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένης τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου.

### Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη χορηγείται εκτεταμένα εδώ και πολλά χρόνια, συχνά σε υψηλότερες δόσεις από αυτές που περιέχεται στο Spimeo HCT. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης:

#### **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

Σπάνιες:	Θρομβοπενία, μερικές φορές με πορφύρα
Πολύ σπάνιες:	Ακοκκιοκυτταραιμία, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία
Μη γνωστές:	Απλαστική αναιμία

#### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Πολύ σπάνιες:	Υπερευαισθησία
---------------	----------------

#### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

Πολύ συχνές:	Υποκαλιαιμία
Συχνές:	Υπερουριχαιμία, υπομαγνησιαιμία, υπονατρίαζαιμία
Σπάνιες:	Υπερασβεστιαϊσμός, υπεργλυκαιμία, επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
Πολύ σπάνιες:	Υποχλωρειαμική αλκάλωση

#### **Ψυχιατρικές διαταραχές**

Σπάνιες:	Κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου
----------	---------------------------------

#### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Σπάνιες:	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία
----------	-------------------------------

#### **Οφθαλμικές διαταραχές**

Σπάνιες:	Μείωση οπτικής οξύτητας
Μη γνωστές:	Οξύ γλαύκωμα κλειστής-γωνίας

#### **Καρδιακές διαταραχές**

Σπάνιες:	Καρδιακές αρρυθμίες
----------	---------------------

#### **Αγγειακές διαταραχές**

Συχνές:	Ορθοστατική υπόταση
---------	---------------------

#### **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου**

Πολύ σπάνιες:	Αναπνευστική δυσχέρεια (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
---------------	--

#### **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**

Συχνές:	Μειωμένη όρεξη, ήπια ναυτία και έμετος
Σπάνιες:	Κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
Πολύ σπάνιες:	Παγκρεατίτιδα

#### **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**

Σπάνιες:	Ενδοηπατική χολόσταση, ίκτερος
----------	--------------------------------

#### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Συχνές:	Κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος
Σπάνιες:	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας
Πολύ σπάνιες:	Δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες με δερματικό ερυθρηματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθρηματώδους λύκου, νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Μη γνωστές:	Πολύμορφο ερύθημα

**Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**

Μη γνωστές: Μυϊκός σπασμός

**Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

Μη γνωστές: Νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια

**Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**

Συχνές: Ανικανότητα

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

Μη γνωστές: Εξασθένηση, πυρεξία

**Παρακλινικές εξετάσεις**

Πολύ συχνές: Αύξηση στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων

Σπάνιες: Γλυκοζουρία

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Spimeo HCT. Η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με τη μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατριάιμία) και αφυδάτωση ως αποτέλεσμα της υπερβολικής διούρησης. Τα συχνότερα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς και/ή να εντείνει καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με την παράλληλη χρήση γλυκοσιδών δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων. Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική θεραπεία.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, η κάθαρση μέσω αιμοδιύλισης της αλισκιρένης ήταν χαμηλή (< 2% της κάθαρσης μετά από του στόματος λήψη). Συνεπώς, η αιμοδιύλιση δεν είναι ο κατάλληλος τρόπος για την αντιμετώπιση της υπερβολικής έκθεσης με αλισκιρένη.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Συνδυασμοί αναστολέα ρενίνης (αλισκιρένη) με διουρητικά (υδροχλωροθειαζίδη), κωδικός ATC: C09XA52

Το Spimeo HCT συνδυάζει δύο αντιυπερτασικές ουσίες για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: Η αλισκιρένη ανήκει στην κατηγορία των άμεσων αναστολέων της ρενίνης και η υδροχλωροθειαζίδη στην κατηγορία των θειαζιδικών διουρητικών. Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών με τους συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης παρέχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι το κάθε συστατικό ξεχωριστά.

### Αλισκιρένη

Η αλισκιρένη είναι ένας από του στόματος δραστικός, μη πεπτιδικός, ισχυρός και επιλεκτικός άμεσος αναστολέας της ανθρώπινης ρενίνης.

Με την αναστολή του ενζύμου της ρενίνης, η αλισκιρένη αναστέλλει το ΣΡΑΑ στο σημείο της ενεργοποίησης, εμποδίζοντας τη μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτασίνη I και μειώνοντας τα επίπεδα της αγγειοτασίνης I και αγγειοτασίνης II. Ενώ άλλοι παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν το ΣΡΑΑ (αναστολείς του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολείς ΜΕΑ) και αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II) προκαλούν αντισταθμιστική αύξηση στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος (PRA), η θεραπεία με αλισκιρένη μειώνει την PRA σε υπερτασικούς ασθενείς κατά 50% έως 80% περίπου. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν όταν η αλισκιρένη συνδυάστηκε με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Προς το παρόν δεν είναι γνωστές οι κλινικές επιπτώσεις από τις επιδράσεις στην PRA.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση της αλισκιρένης σε δόσεις των 150 mg και 300 mg παρείχε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση που διατηρήθηκαν σε ολόκληρο το 24ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων (διατηρώντας το όφελος νωρίς το πρωί), με μέσο όρο του λόγου μεταξύ μεγίστων και ελαχίστων συγκεντρώσεων για τη διαστολική ανταπόκριση έως και 98% για τη δόση των 300 mg. Το 85% έως 90% της μέγιστης αντιυπερτασικής δράσης παρατηρήθηκε μετά από 2 εβδομάδες. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε κατά τη μακροχρόνια θεραπεία (12 μήνες), και ήταν ανεξάρτητο της ηλικίας, του φύλλου, του δείκτη μάζας σώματος και της εθνικότητας.

Διατίθενται μελέτες συνδυασμένης θεραπείας για την προσθήκη της αλισκιρένης στο διουρητικό υδροχλωροθειαζίδη, στον αποκλειστή του διαύλου ασβεστίου αμλοδιπίνη και στον β-αποκλειστή ατενολόλη. Αυτοί οι συνδυασμοί ήταν αποτελεσματικοί και καλά ανεκτοί.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπείας βασισμένης στην αλισκιρένη συγκρίθηκε με τη θεραπεία βασισμένη στη ραμιπρίλη σε 901 ενήλικες ασθενείς ( $\geq 65$  ετών) με ιδιοπαθή συστολική υπέρταση σε μια μελέτη μη-κατωτερότητας 9-μηνών. Η αλισκιρένη 150 mg ή 300 mg ημερησίως ή η ραμιπρίλη 5 mg ή 10 mg ημερησίως χορηγήθηκαν για 36 εβδομάδες με προαιρετική προσθήκη στη θεραπεία υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg ή 25 mg) την 12η εβδομάδα και αμλοδιπίνης (5 mg ή 10 mg) την 22η εβδομάδα. Κατά την περίοδο 12 εβδομάδων, η μονοθεραπεία με αλισκιρένη μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 14,0/5,1 mmHg, σε σύγκριση με αντίστοιχη μείωση με ραμιπρίλη 11,6/3,6 mmHg, το οποίο συμφωνεί με το ότι η αλισκιρένη είναι μη κατώτερη της ραμιπρίλης στις επιλεγμένες δόσεις και οι διαφορές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν στατιστικά σημαντικές. Η ανοχή ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας, ωστόσο ο βήχας αναφέρθηκε πιο συχνά στην αγωγή με ραμιπρίλη από ότι με αλισκιρένη (14,2% έναντι 4,4%), ενώ η διάρροια ήταν πιο συχνή στην αγωγή με αλισκιρένη από ότι με ραμιπρίλη (6,6% έναντι 5,0%).

Σε μια μελέτη 8-εβδομάδων σε 754 ηλικιωμένους υπερτασικούς ( $\geq 65$  ετών) και υπερήλικες ασθενείς (30%  $\geq 75$  ετών) η αλισκιρένη σε δόσεις των 75 mg, 150 mg και 300 mg παρείχε στατιστικά σημαντική υψηλότερη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μαζί συστολικής και διαστολικής) όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης με τα 300 mg αλισκιρένης σε σύγκριση με τα 150 mg αλισκιρένης. Και οι τρεις δόσεις ήταν καλά ανεκτές στους ηλικιωμένους και υπερήλικες ασθενείς.



Δεν έχουν υπάρξει ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης και επίδραση στην καρδιακή συχνότητα σε ασθενείς υπό αγωγή σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Με την παύση της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επέστρεψε σταδιακά στα αρχικά επίπεδα σε μία περίοδο αρκετών εβδομάδων, με καμιά ένδειξη φαινομένου αναπήδησης (rebound effect) για την αρτηριακή πίεση ή την PRA.

Σε μια 36-εβδομάδων μελέτη που συμμετείχαν 820 ασθενείς με ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας, με την αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, επιπλέον της υπάρχουσας θεραπείας.

Τα συνδυασμένα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, επαναλαμβανόμενης καρδιακής προσβολής, εγκεφαλικού επεισοδίου και αιφνίδιου θανάτου με ανάνηψη ήταν παρόμοια με την ομάδα της αλισκιρένης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς που ελάμβαναν αλισκιρένη υπήρξε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των υπερκαλιαιμιών, υπότασης και νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η αλισκιρένη αξιολογήθηκε ως προς το καρδιαγγειακό ή/και νεφρικό όφελος σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε 8.606 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο (επιβεβαιωμένη από την πρωτεϊνουρία ή/και  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Στους περισσότερους ασθενείς η αρτηριακή πίεση ήταν καλά ελεγχόμενη κατά την έναρξη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών.

Σε αυτή τη μελέτη, η αλισκιρένη 300 mg συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο όταν προστέθηκε στην καθιερωμένη θεραπεία η οποία περιελάμβανε είτε έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης είτε έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα επειδή οι συμμετέχοντες ήταν απίθανο να ωφεληθούν από την αλισκιρένη. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αναλογία κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της τάξεως του 1,09 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (Όριο Αξιοπιστίας 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,97, 1,22, δίπλευρος έλεγχος  $p=0,17$ ). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε νεφρικές επιπλοκές (4,7% έναντι 3,3%), υπερκαλιαιμία (36,9% έναντι 27,1%), υπόταση (18,4% έναντι 14,6%) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (2,7% έναντι 2,0%). Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

#### Υδρογλωροθειαζίδη

Το σημείο δράσης των θειαζιδικών διουρητικών βρίσκεται κυρίως στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια του νεφρού. Έχει φανεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοιό ως κύριο σημείο δέσμευσης για τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών και την αναστολή της μεταφοράς του  $\text{NaCl}$  στο άπω σωληνάριο. Ο τρόπος δράσης των θειαζιδίων είναι η αναστολή του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  με τον ανταγωνισμό για το σημείο του  $\text{Cl}^-$ , επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών: άμεσα με την αύξηση της αποβολής νατρίου και χλωρίου σε ένα κατά προσέγγιση ισοδύναμο βαθμό και έμμεσα με αυτή τη διουρητική δράση που μειώνει τον όγκο του πλάσματος με επακόλουθες αυξήσεις της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα, της έκκρισης αλδοστερόνης και της απώλειας καλίου στα ούρα και μια μείωση του καλίου ορού.

### Αλίσκιρην/υδροχλωροθειαζίδη

Περισσότεροι από 3.900 ασθενείς έλαβαν Spimeo HCT άπαξ ημερησίως σε κλινικές δοκιμές.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση του Spimeo HCT παρείχε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις και της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης που διατηρήθηκαν καθ' όλο το διάστημα των 24 ωρών της δόσης. Η αντυπερτασική δράση εκδηλώνεται κυρίως μέσα σε 1 εβδομάδα και η μέγιστη δράση διαπιστώνεται γενικώς μέσα σε 4 εβδομάδες. Η δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκε κατά την μακροχρόνια θεραπεία και ήταν ανεξάρτητη της ηλικίας, του φύλου, του δείκτη μάζας σώματος και της εθνικότητας. Η αντυπερτασική δράση μίας εφάπαξ δόσης του συνδυασμού παρέμεινε για 24 ώρες. Έπειτα από την απόσυρση της θεραπείας με αλίσκιρην (αλίσκιρην με ή χωρίς προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης), η επαναφορά της αρτηριακής πίεσης στην αρχική τιμή ήταν βαθμιαία (3-4 εβδομάδες) χωρίς ενδείξεις φαινομένου αναπήδησης.

Το Spimeo HCT μελετήθηκε σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, η οποία συμπεριέλαβε 2.762 υπερτασικούς ασθενείς με διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 95$  mmHg και  $< 110$  mmHg (μέση αρχική αρτηριακή πίεση 153,6/99,2 mmHg). Σε αυτή τη μελέτη, το Spimeo HCT σε δόσεις από 150 mg/12,5 mg έως 300 mg/25 mg παρουσίασε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) από 17,6/11,9 mmHg έως 21,2/14,3 mmHg αντίστοιχα, σε σχέση με τα 7,5/6,9 mmHg με το εικονικό φάρμακο. Οι μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης με αυτές τις συνδυασμένες δόσεις ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες δόσεις αλίσκιρηνς και υδροχλωροθειαζίδης όταν χρησιμοποιούνταν ξεχωριστά. Ο συνδυασμός αλίσκιρηνς και υδροχλωροθειαζίδης εξουδετέρωσε την αντιδραστική αύξηση της PRA που προκαλεί η υδροχλωροθειαζίδη.

Όταν χορηγείται σε υπερτασικούς ασθενείς με αισθητά αυξημένη αρτηριακή πίεση (συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 160$  mmHg και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 100$  mmHg), το Spimeo HCT σε δόσεις από 150 mg/12,5 mg έως 300 mg/25 mg χορηγούμενο χωρίς τιτλοποίηση της δόσης προς τα πάνω από την μονοθεραπεία παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ρύθμισης της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης ( $< 140/90$  mmHg) σε σχέση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Σε αυτόν τον πληθυσμό, το Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg έως 300 mg/25 mg παρείχε δοσοεξαρτώμενη μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης από 20,6/12,4 mmHg έως 24,8/14,5 mmHg, η οποία ήταν σημαντικά ανώτερη από τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Η ασφάλεια της συνδυασμένης θεραπείας ήταν παρόμοια με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της υπέρτασης ή την παρουσία ή απουσία πρόσθετου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η υπόταση και οι σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν συχνές με τη συνδυασμένη θεραπεία, χωρίς αυξημένη επίπτωση σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε μία μελέτη με 880 τυχαιοποιημένους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν επαρκώς σε θεραπεία με αλίσκιρην 300 mg, ο συνδυασμός αλίσκιρηνς/υδροχλωροθειαζίδης 300 mg/25 mg δημιούργησε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης της τάξεως του 15,8/11,0 mmHg, οι οποίες ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τη μονοθεραπεία με αλίσκιρην 300 mg. Σε μία μελέτη με 722 τυχαιοποιημένους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν επαρκώς σε θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg, ο συνδυασμός αλίσκιρηνς/υδροχλωροθειαζίδης 300 mg/25 mg δημιούργησε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης της τάξεως του 16,7/10,7 mmHg, οι οποίες ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg.

Σε μία άλλη κλινική δοκιμή, εκτιμήθηκε επίσης η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Spimeo HCT σε 489 παχύσαρκους υπέρτασικούς ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν σε υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (αρχική συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση 149,4/96,8 mmHg). Σε αυτόν τον δύσκολο να θεραπευθεί πληθυσμό, το Spimeo HCT παρείχε μείωση της αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) της τάξεως των 15,8/11,9 mmHg σε σχέση με 15,4/11,3 mmHg για την ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, 13,6/10,3 mmHg για την αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη και 8,6/7,9 mmHg για τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, με ασφάλεια παρόμοια με τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη.

Σε μία μελέτη με 183 τυχαίοποιημένους ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση  $\geq 105$  και  $< 120$  mmHg), αποδείχθηκε ότι το σχήμα της θεραπείας με αλισκιρένη με προαιρετική προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης 25 mg ήταν ασφαλές κι αποτελεσματικό στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Αλισκιρένη

#### Απορρόφηση

Μετά την απορρόφηση από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αλισκιρένης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 1-3 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης είναι περίπου 2-3%. Γεύματα με υψηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν τη  $C_{max}$  κατά 85% και την AUC κατά 70%. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 5-7 ημέρες με χορήγηση άπαξ ημερησίως και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερα απ' ό,τι με την αρχική δόση.

#### Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 135 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η αλισκιρένη κατανέμεται εκτεταμένα στον εξωαγγειακό χώρο. Η δέσμευση της αλισκιρένης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μέτρια (47-51%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση.

#### Μεταβολισμός και απέκκριση

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 40 ώρες (εύρος 34-41 ώρες). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία στα κόπρανα (ανάκτηση της λαμβανόμενης από το στόμα ραδιενεργού δόσης = 91%). Περίπου το 1,4% της συνολικής δόσης από το στόμα μεταβολίζεται. Το ένζυμο το οποίο ευθύνεται για το μεταβολισμό αυτό είναι το CYP3A4. Περίπου 0,6% της δόσης εντοπίζεται στα ούρα μετά τη χορήγηση από το στόμα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η μέση κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 9 l/h.

#### Γραμμικότητα

Η έκθεση στην αλισκιρένη αυξήθηκε ελαφρώς περισσότερο από ότι κατ' αναλογία με την αύξηση της δόσης. Μετά την χορήγηση εφάπαξ δόσης στο εύρος από 75 έως 600 mg, μία αύξηση κατά 2-φορές στη δόση έχει ως αποτέλεσμα αύξηση κατά ~2,3 και 2,6-φορές στην AUC και την  $C_{max}$ , αντίστοιχα. Δεν έχουν αναγνωριστεί μηχανισμοί υπεύθυνοι για την απόκλιση από την αναλογικότητα της δόσης. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ο κορεσμός των μεταφορέων στο σημείο απορρόφησης ή στην οδό ηπατοχολικής κάθαρσης.

## Υδροχλωροθειαζίδη

### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης έπεται από μία δόση από το στόμα, είναι ταχεία ( $T_{max}$  περίπου 2 ώρες). Η αύξηση της μέσης AUC είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος.

Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης, εάν υπάρχει, έχει ελάχιστη κλινική σημασία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 70% μετά από χορήγηση από το στόμα.

### Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 4-8 l/kg. Η κυκλοφορούσα υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ορού (40-70%), κυρίως τη λευκωματίνη ορού. Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται ακόμη στα ερυθροκύτταρα σε επίπεδα περίπου τριπλάσια από εκείνα στο πλάσμα.

### Μεταβολισμός και απέκκριση

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται από το πλάσμα με χρόνο ημίσειας ζωής κατά μέσο όρο 6 έως 15 ώρες κατά την τελική φάση της αποβολής. Δεν υπάρχει καμία αλλαγή στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης με την επαναληπτική δοσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως. Υπάρχει ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 95% της απορροφούμενης δόσης που αποβάλλεται ως αναλλοίωτη ουσία στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση συνίσταται από παθητική διήθηση και ενεργή απέκκριση στο νεφρικό σωληνάριο.

### Αλισκιδρένη/υδροχλωροθειαζίδη

Έπειτα από χορήγηση από το στόμα δισκίων Spimeo HCT, ο χρόνος για τη διάμεση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι μέσα σε 1 ώρα για την αλισκιδρένη και 2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

Ο ρυθμός και ο βαθμός της απορρόφησης του Spimeo HCT είναι ισοδύναμοι με τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιδρένης και της υδροχλωροθειαζίδης όταν χορηγούνται μεμονωμένα ως μονοθεραπείες. Παρόμοια επίδραση της τροφής παρατηρήθηκε για το Spimeo HCT όπως και όταν χορηγούνται μεμονωμένα ως μονοθεραπείες.

### Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Έχει αποδειχθεί ότι το Spimeo HCT είναι μία αποτελεσματική, άπαξ ημερησίως χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία για ενήλικες ασθενείς, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος και την εθνικότητα.

Η φαρμακοκινητική της αλισκιδρένης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική νόσο. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή του Spimeo HCT σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν διατίθενται δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με Spimeo HCT. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Με την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι τιμές AUC της υδροχλωροθειαζίδης αυξάνονται και ο ρυθμός απέκκρισης από τα ούρα μειώνεται. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια βαρύτητα νεφρικής δυσλειτουργίας, έχει παρατηρηθεί 3-πλάσια αύξηση στην AUC της υδροχλωροθειαζίδης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί 8-πλάσια αύξηση στην AUC. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανουρία ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) και η ταυτόχρονη χρήση Spimeo HCT με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Χορήγηση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης των 300 mg αλισκιρένης συνδέθηκε με πολύ μικρές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης (μεταβολή της  $C_{max}$  μικρότερη από 1,2 φορές, αύξηση της AUC έως και 1,6 φορές) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το χρονοδιάγραμμα της αιμοδιύλισης δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD). Ως εκ τούτου, εάν η χορήγηση της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που λαμβάνουν αιμοκάθαρση θεωρείται αναγκαία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς. Ωστόσο, η χρήση της αλισκιρένης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης του Spimeo HCT στους ηλικιωμένους ασθενείς. Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζιδής είναι μειωμένη και στους υγιείς και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους σε σχέση με νεαρούς υγιείς εθελοντές.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας με την αλισκιρένη δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, του αναπνευστικού ή του καρδιαγγειακού. Ευρήματα κατά τη διάρκεια των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα ήταν σύμφωνα με την πιθανότητα τοπικά ερεθιστικής δράσης ή τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις της αλισκιρένης. Δεν εντοπίστηκε δυναμικό καρκινογένεσης για την αλισκιρένη σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας 6 μηνών με διαγονιδιακούς ποντικούς. Ένα αδένωμα του παχέος εντέρου και ένα αδενοκαρκίνωμα του τυφλού εντέρου που καταγράφηκαν σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε δόση 1.500 mg/kg/ημερησίως δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Η αλισκιρένη δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο δυναμικό, εμβρυϊκή τοξικότητα ή τερατογένεση. Η γονιμότητα, η προγεννητική ανάπτυξη και η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν στους αρουραίους.

Προκλινικές αξιολογήσεις για την υποστήριξη της χορήγησης υδροχλωροθειαζιδής στους ανθρώπους συμπεριελάμβαναν δοκιμασίες γονιδοτοξικότητας *in vitro* και μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας και καρκινογένεσης σε τρωκτικά. Διατίθενται εκτεταμένα κλινικά δεδομένα για την υδροχλωροθειαζιδή, τα οποία αποτυπώνονται στις σχετικές ενότητες.

Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας 2 εβδομάδων και 13 εβδομάδων ήταν σύμφωνα με αυτά που παρατηρήθηκαν προηγουμένως στις μονοθεραπείες με αλισκιρένη ή υδροχλωροθειαζιδή. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ή μη αναμενόμενα ευρήματα σε σχέση με την ανθρώπινη χρήση. Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας 13 εβδομάδων σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα κενοτόπια στα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης του φλοιού των επινεφριδίων. Το εύρημα παρατηρήθηκε στα ζώα που έπαιρναν υδροχλωροθειαζιδή αλλά όχι στα ζώα που έπαιρναν μόνο αλισκιρένη ή έκδοχο. Δεν υπήρξε στοιχείο που να δείχνει ότι αυτό το εύρημα ενισχυόταν από τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζιδής καθώς εμφανίστηκε μόνο με μικρότερη βαρύτητα σε όλα τα ζώα.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Πυρήνας δισκίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Κροσποβιδόνη  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Άμυλο σίτου  
Ποβιδόνη  
Μαγνήσιο στεατικό  
Πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο  
Τάλκης

#### Επικάλυψη:

Τάλκης  
Υπρομελλόζη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PA/Alu/PVC – Alu:

Μεμονωμένες συσκευασίες που περιέχουν 7, 14, 28, 30, 50 ή 56 δισκία.  
Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 90, 98 ή 280 δισκία.

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) – Alu:

Μεμονωμένες συσκευασίες που περιέχουν 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ή 98 δισκία.  
Μεμονωμένες συσκευασίες (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 56 x 1 δισκία.  
Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 280 δισκία.  
Πολλαπλές συσκευασίες (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 98 x 1 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες ή όλες οι περιεκτικότητες.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/041-060

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

23.06.2011

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Spimeo HCT 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Έκδοχα: Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg μονοϋδρική λακτόζη και 49 mg άμυλο σίτου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Ανοιχτό κίτρινο, αμφίκυρτο, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με εντυπωμένα τα αρχικά «CVV» στη μία πλευρά και «NVR» στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης στους ενήλικες.

Το Spimeo HCT ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με μόνο αλισκιρένη ή μόνο με υδροχλωροθειαζίδη.

Το Spimeo HCT ενδείκνυται ως θεραπεία αντικατάστασης σε ασθενείς που ρυθμίζονται επαρκώς με αλισκιρένη και υδροχλωροθειαζίδη, χορηγούμενα παράλληλα, στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως στο συνδυασμό.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση του Spimeo HCT είναι ένα δισκίο την ημέρα. Το Spimeo HCT πρέπει να λαμβάνεται με ένα ελαφρύ γεύμα μια φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Δεν θα πρέπει να παίρνετε χυμό γκρέιπφρουτ μαζί με το Spimeo HCT.

Η αντιυπερτασική δράση εκδηλώνεται σε μεγάλο βαθμό μέσα σε 1 εβδομάδα και το μέγιστο αποτέλεσμα διαπιστώνεται γενικώς μέσα σε 4 εβδομάδες.

Δοσολογία σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται επαρκώς σε μονοθεραπεία με αλισκιρένη ή υδροχλωροθειαζίδη

Ενδέχεται να συνιστάται η εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης με κάθε μία από τις δύο ουσίες πριν τη μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό. Όταν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της απευθείας μετάβασης από τη μονοθεραπεία στο σταθερό συνδυασμό.



Το Spimeo HCT 300 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία με αλισκιρένη 300 mg ή υδροχλωροθειαζίδη 25 mg ή με Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg ή με Spimeo HCT 150 mg/25 mg.

Εάν η αρτηριακή πίεση εξακολουθεί να μη ρυθμίζεται μετά από 2-4 εβδομάδες θεραπείας, η δοσολογία μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω μέχρι το μέγιστο Spimeo HCT 300 mg/25 mg ημερησίως. Η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

#### Δοσολογία για θεραπεία αντικατάστασης

Για λόγους ευκολίας, οι ασθενείς που λαμβάνουν αλισκιρένη και υδροχλωροθειαζίδη από ξεχωριστά δισκία μπορεί να αλλάξουν θεραπεία με ένα δισκίο Spimeo HCT σταθερού συνδυασμού, το οποίο θα περιέχει τις ίδιες δόσεις των ουσιών.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το Spimeo HCT αντενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με ανουρία και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Η ταυτόχρονη χρήση του Spimeo HCT με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AYA) ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA) αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αλισκιρένης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι 150 mg. Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών αυξάνοντας την δόση στα 300 mg.

#### Παιδιατρικοί ασθενείς

Το Spimeo HCT δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλ. παράγραφο 6.1), ή σε άλλες ουσίες προερχόμενες από τη σουλφοναμίδη.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος με αλισκιρένη.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ανουρία.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Ανθιστάμενη υποκαλιαμία, υπονατρίαμια, υπερασβεστιαμία και συμπτωματική υπερουριχαιμία.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση αλισκιρένης με κυκλοσπορίνη και ιτρακοναζόλη, δύο πολύ ισχυρούς αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και άλλων ισχυρών αναστολέων της P-gp (π.χ. κινιδίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χρήση αλισκιρένης με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Σε ευαίσθητα άτομα, έχουν αναφερθεί υπόταση, συγκοπή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαμία και αλλαγές στη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), ειδικά αν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου δεν συνιστάται ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, συνδυάζοντας αλισκιρένη με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA) ή αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AYA).

Η χρήση της αλισκιρένης σε συνδυασμό με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η αλισκιρένη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (λειτουργική κατηγορία III-IV κατά New York Heart Association (NYHA)). Το Spimeo HCT θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω των περιορισμένων δεδομένων για την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

##### Αγγειοοίδημα

Όπως με τους υπόλοιπους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα) σε ασθενείς που χρησιμοποιούν την αλισκιρένη.

Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπαιξαν ρόλο στην χρήση άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης) (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.8). Επομένως χρειάζεται προσοχή όταν συνταγογραφείται η αλισκιρένη σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8) ειδικά στην έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστεί αγγειοοίδημα, το Spimeo HCT θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση μέχρι να υπάρξει πλήρης και επιβεβαιωμένη εξάλειψη των σημείων και συμπτωμάτων. Όταν υπάρχει προσβολή στη γλώσσα, στη γλωττίδα ή στον λάρυγγα θα πρέπει να χορηγηθεί αδρεναλίνη. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να παρέχονται τα απαραίτητα μέτρα για να διατηρηθούν ανοιχτές οι δίοδοι αέρα.

### Ασθενείς με υπονατριαιμία ή/και μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο

Σε ασθενείς με υπονατριαιμία ή/και με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο, όπως εκείνοι που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών, μπορεί να εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με Spimeo HCT. Το Spimeo HCT θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από διόρθωση τυχόν προϋπάρχουσας υπονατριαιμίας ή/και μειωμένου ενδοαγγειακού όγκου.

### Διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Η θεραπεία με Spimeo HCT θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας και οποιασδήποτε συνυπάρχουσας υπομαγνησιαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υποκαλιαιμίας ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία. Τα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις στις οποίες εμφανίζεται αυξημένη απώλεια καλίου, για παράδειγμα νεφροπάθειες με απώλεια άλατος και προνεφρική (καρδιογενή) νεφρική δυσλειτουργία. Αν η υποκαλιαιμία αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με την υδροχλωροθειαζίδη το Spimeo HCT θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι τη διόρθωση και σταθεροποίηση των επιπέδων του καλίου. Αν και μπορεί να αναπτυχθεί υποκαλιαιμία με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, η ταυτόχρονη θεραπεία με αλυσκικρένη μπορεί να μειώσει την προκαλούμενη από διουρητικά υποκαλιαιμία. Ο κίνδυνος εμφάνισης υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ασθενείς που παρουσιάζουν ταχεία διούρηση, ασθενείς με ανεπαρκή πρόσληψη ηλεκτρολυτών από το στόμα και ασθενείς που λαμβάνουν συγχρηγούμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Αντίστροφα, κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του καλίου ορού με την αλυσκικρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με την ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο ΣΡΑΑ ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχρηγήση. Η ταυτόχρονη χρήση αλυσκικρένης με ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.5 και 4.8).

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υπονατριαιμίας και υπογλωρραιμικής αλκάλωσης ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υπονατριαιμία. Έχει παρατηρηθεί υπονατριαιμία, συνοδευόμενη από νευρολογικά συμπτώματα (ναυτία, προοδευτικό αποπροσανατολισμό, απάθεια). Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της προϋπάρχουσας υπονατριαιμίας. Σε περίπτωση που αναπτύσσεται σοβαρή ή ταχεία υπονατριαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Spimeo HCT, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί μέχρι η νατριαιμία να φτάσει στα φυσιολογικά επίπεδα.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το Spimeo HCT θα μείωνε ή θα προλάμβανε την προκαλούμενη από διουρητικά υπονατριαιμία. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικώς ήπιο και συνήθως δεν απαιτείται θεραπεία.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα του καλίου, νατρίου και μαγνησίου.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία και μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προυπάρχουσας υπερασβεστιαμίας. Το Spimeo HCT θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεστιαμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπούν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

#### Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την αζωθαιμία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Όταν το Spimeo HCT χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών ορού συμπεριλαμβανομένου του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ή ανουρία (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Spimeo HCT σε ασθενείς που πρόσφατα έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

Αναφορικά με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται η αλσικιρένη παρουσία καταστάσεων που προδιαθέτουν για νεφρική δυσλειτουργία όπως υποογκαιμία (π.χ. λόγω της απώλειας αίματος, σοβαρή ή παρατεταμένη διάρροια, συνεχόμενος έμετος, κ.λπ.), καρδιακή νόσος, ηπατική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης ή νεφρική νόσος. Η ταυτόχρονη χρήση αλσικιρένης με AMEA ή AYA αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου που λάμβαναν αλσικιρένη, έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας. Σε περίπτωση που εμφανιστούν οποιαδήποτε σημάδια νεφρικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η αλσικιρένη.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Οι θειαζίδες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας ή προϊούσα ηπατική νόσο, καθώς μικρές διαταραχές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να επισπεύσουν το ηπατικό κόμμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση του Spimeo HCT σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Spimeo HCT σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

#### Ηπιοί αναστολείς της P-gr

Η συγχορήγηση αλσικιρένης 300 mg με κετοκοναζόλη 200 mg ή βεραπαμίλη 240 mg είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 76% ή 97% στην AUC της αλσικιρένης, αντίστοιχα. Επομένως απαιτείται προσοχή όταν η αλσικιρένη συγχορηγείται με ήπιους αναστολείς της P-gr όπως η κετοκοναζόλη ή η βεραπαμίλη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, εφιστάται ιδιαίτερα η προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτής ή της μιτροειδούς βαλβίδας, ή από υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

### Στένωση της νεφρικής αρτηρίας και νεφραγγειακή υπέρταση

Δεν υπάρχουν κλινικά ελεγχόμενα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Spimeo HCT σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, ή στένωση σε μονήρες νεφρό. Ωστόσο, όπως με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης, υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος για νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας χρησιμοποιούν αλισκιρένη. Επομένως απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

### Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Έχει αναφερθεί ότι τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζιδής, προκαλούν εξάρσεις ή ενεργοποιούν τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

### Μεταβολικές επιδράσεις και επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζιδής, μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη και να αυξήσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος στον ορό. Σε διαβητικούς ασθενείς, ενδέχεται να απαιτηθούν αναπροσαρμογές της δόσης της ινσουλίνης ή των λαμβανόμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων. Η ταυτόχρονη χρήση του Spimeo HCT με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω του συστατικού υδροχλωροθειασίδης, το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε συμπτωματική υπερουριχαιμία (βλ. παράγραφο 4.3). Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού λόγω της μειωμένης κάθαρσης του ουρικού οξέος και μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει υπερουριχαιμία καθώς και να επισπεύσει την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας σε ευαίσθητους ασθενείς.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία και μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προυπάρχουσας υπερασβεστιαμίας. Το Spimeo HCT θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεστιαμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπουν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

### Φωτοευαισθησία

Με θειαζιδικά διουρητικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Spimeo HCT, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν κριθεί απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προστασία περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA.

### Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδα, μια σουλφοναμίδη, έχει συσχετιστεί με μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση που έχει σαν αποτέλεσμα οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό πόνο και κατά κανόνα εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Το μη θεραπευμένο οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζιδής όσο το δυνατόν ταχύτερα. Έγκαιρη ιατρική ή χειρουργική θεραπεία μπορεί να χρειαστεί αν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες ή την πενικιλίνη.

## Γενικά

Σε περίπτωση σοβαρής και επιμένουσας διάρροιας, η θεραπεία με Spimeo HCT θα πρέπει να διακοπεί.

Όπως με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Μπορεί να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη σε ασθενείς, αλλά είναι πιθανότερες σε ασθενείς με αλλεργία και άσθμα.

## Έκδοχα

Το Spimeo HCT περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το Spimeo HCT περιέχει άμυλο σίτου. Είναι κατάλληλο για ανθρώπους με κοιλιακή νόσο. Οι ασθενείς με αλλεργία σίτου (διαφορετική από την κοιλιακή νόσο) δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις του Spimeo HCT

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό:* Η καλιοδιουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μετριάξει το καλιοσυντηρητικό αποτέλεσμα της αλίσκινης. Ωστόσο, αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμενόταν να ισχυροποιείται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που συσχετίζονται με την απώλεια καλίου και την υποκαλιαιμία (π.χ. λοιπά καλιουρητικά διουρητικά, κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH), αμφοτερικίνη, καρβενξολόνη, πενικιλίνη G, παράγωγα σαλικυλικού οξέος). Αντιθέτως, η συγχρόνηση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ, των ΜΣΑΦ ή των παραγόντων που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρωμάτα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του ορού. Εάν η συγχρόνηση με έναν παράγοντα που επηρεάζει το επίπεδο καλίου στον ορό θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται προσοχή. Ο συνδυασμός αλίσκινης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού:* Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού όταν το Spimeo HCT χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδος, αντιαρρυθμικά).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), περιλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2 αναστολείς), ακετυλοσαλικυλικού οξέος και μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ:* Όπως και με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση της αλίσκινης. Τα ΜΣΑΦ μπορούν επίσης να μειώσουν το διουρητικό και αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της υδροχλωροθειαζίδης.

Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς) η χορήγηση αλίσκινης και υδροχλωροθειαζίδης ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση του Spimeo HCT με ένα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

*Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:* Η αντιυπερτασική δράση του Spimeo HCT μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων.

#### Πρόσθετες πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της αλισκιρένης

Ο συνδυασμός αλισκιρένης με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Ουσίες που έχουν διερευνηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες της αλισκιρένης περιλαμβάνουν ακενοκουμαρόλη, ατενολόλη, σελεκοξίμπη, φαινοφιβράτη, πιογλιταζόνη, αλλοπουρινόλη, ισοσορβίδη-5-μονονιτρική, διγοξίνη, μετφορμίνη, αμλοδιπίνη, ατορβαστατίνη, σιμετιδίνη και υδροχλωροθειαζίδη. Δεν έχουν εντοπιστεί κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις. Ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης της αλισκιρένης ή των παραπάνω συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

*Αλληλεπιδράσεις της P-γλυκοπρωτεΐνης:* Το MDR1/Mdr1a/1b (P-gr) σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι είναι το κύρια εμπλεκόμενο σύστημα εκροής στην εντερική απορρόφηση και χολική έκκριση της αλισκιρένης. Η ριφαμικίνη, η οποία είναι επαγωγέας της P-gr, μείωσε την βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης κατά περίπου 50% σε μια κλινική μελέτη. Άλλοι επαγωγείς της P-gr (St. John's wort [βαλσαμόχορτο]) μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης. Μολονότι αυτό δεν έχει διερευνηθεί για την αλισκιρένη, είναι γνωστό ότι η P-gr ελέγχει επίσης την πρόσληψη διαφόρων υποστρωμάτων από τους ιστούς και οι αναστολείς της P-gr μπορούν να αυξήσουν το κλάσμα της συγκέντρωσης στους ιστούς προς τη συγκέντρωση στο πλάσμα. Επομένως, οι αναστολείς της P-gr μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του φαρμάκου στους ιστούς περισσότερο από ότι τα επίπεδα στο πλάσμα. Η πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με το φάρμακο στο P-gr σημείο φαίνεται να εξαρτάται από το βαθμό αναστολής αυτού του μεταφορέα.

*Ισχυροί αναστολείς της P-gr:* Μία μελέτη αλληλεπίδρασης εφάπαξ δόσης του φαρμάκου σε υγιείς εθελοντές έχει δείξει ότι η κυκλοσπορίνη (200 και 600 mg) αυξάνει την  $C_{max}$  της αλισκιρένης 75 mg κατά 2,5 φορές περίπου και την AUC κατά 5 φορές περίπου. Η αύξηση μπορεί να είναι μεγαλύτερη με υψηλότερες δόσεις αλισκιρένης. Σε υγιείς εθελοντές, η ιτρακοναζόλη (100 mg) αυξάνει την AUC και την  $C_{max}$  της αλισκιρένης (150 mg) μέχρι 6,5-φορές και 5,8-φορές, αντίστοιχα. Επομένως, αντενδείκνυται η συγχορήγηση της αλισκιρένης με ισχυρούς αναστολείς της P-gr (βλ. παράγραφο 4.3).

*Ήπιοι αναστολείς της P-gr:* Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης (200 mg) ή βεραπαμίλης (240 mg) με αλισκιρένη (300 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 76% ή 97% στην AUC της αλισκιρένης, αντίστοιχα. Η αλλαγή στα επίπεδα του πλάσματος της αλισκιρένης κατά την παρουσία της κετοκοναζόλης ή βεραπαμίλης αναμένεται να είναι μέσα στα όρια τα οποία θα μπορούσαν να επιτευχθούν εάν διπλασιαζόταν η δόση της αλισκιρένης. Δόσεις αλισκιρένης μέχρι 600 mg ή διπλάσιες της υψηλότερης συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης έχει φανεί να είναι καλά ανεκτές σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι συγχορήγηση αλισκιρένης με κετοκοναζόλη ενισχύει την απορρόφηση της αλισκιρένης από το γαστρεντερικό σύστημα και μειώνει την χολική απέκκριση. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν η αλισκιρένη χορηγείται με κετοκοναζόλη, βεραπαμίλη ή με άλλους ήπιους αναστολείς της P-gr (κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, αμιδαρόνη).

*Υποστρώματα ή ασθενείς αναστολείς της P-gr:* Δεν έχουν παρατηρηθεί σχετικές αλληλεπιδράσεις με την ατενολόλη, διγοξίνη, αμλοδιπίνη ή την σιμετιδίνη. Όταν χορηγήθηκε με ατορβαστατίνη (80 mg), η AUC και η  $C_{max}$  σε σταθερή κατάσταση της αλισκιρένης (300 mg) αυξήθηκαν κατά 50%.

*Αναστολείς πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (ΠΜΟΑ):* Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αλισκιρένη μπορεί να είναι ένα υπόστρωμα των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων. Επομένως, υπάρχει το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων μεταξύ αναστολέων ΠΜΟΑ και αλισκιρένης, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. αλληλεπίδραση με χυμό γκρέιπφρουτ).

*Χυμός γκρέιπφρουτ:* Η χορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ μαζί με αλισκιρένη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και της  $C_{max}$  της αλισκιρένης. Η συγχορήγηση με αλισκιρένη 150 mg οδήγησε σε μείωση 61% της AUC της αλισκιρένης και η συγχορήγηση με αλισκιρένη 300 mg οδήγησε σε μείωση 38% της AUC της αλισκιρένης. Αυτή η μείωση πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή που προκαλεί ο χυμός γκρέιπφρουτ στην διαμεσολαβούμενη μέσω πολυπεπτιδίων που μεταφέρουν οργανικά ανιόντα πρόσληψη της αλισκιρένης μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επομένως, λόγω του κινδύνου της θεραπευτικής αποτυχίας, ο χυμός γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το Sprimeo HCT.

*Φουροσεμίδη:* Όταν η αλισκιρένη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με φουροσεμίδη, η AUC και η  $C_{max}$  της φουροσεμίδης μειώθηκαν κατά 28% και 49%, αντίστοιχα. Συνεπώς, συνιστάται η παρακολούθηση των επιδράσεων κατά την έναρξη και προσαρμογή της θεραπείας της φουροσεμίδης προς αποφυγή πιθανής μειωμένης δράσης σε κλινικές περιπτώσεις υπερφόρτωσης όγκου.

*Βαρφαρίνη:* Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση της αλισκιρένης στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

*Αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα:* Έχει φανεί ότι γεύματα με υψηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν σημαντικά την απορρόφηση της αλισκιρένης.

#### Πρόσθετες πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζιδης

Όταν χορηγούνται παράλληλα, τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με θειαζιδικά διουρητικά:

*Λίθιο:* Οι θειαζίδες μειώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου, επομένως, με την υδροχλωροθειαζίδα ενδέχεται να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας του λιθίου. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση λιθίου και υδροχλωροθειαζίδης. Εάν αυτός ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό κατά την συγχορήγηση.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes):* Λόγω του κινδύνου υποκαλιαιμίας, η υδροχλωροθειαζίδα πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes), ιδίως αντιαρρυθμικά κλάσεως Ia και III και μερικά αντιψυχωσικά.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το επίπεδο του νατρίου στον ορό:* Η υπονατρίαμική δράση των διουρητικών μπορεί να ενταθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων όπως τα αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, κλπ. Ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη μακροχρόνια χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

*Αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη):* Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να μειώσει την ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες όπως η νοραδρεναλίνη. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης είναι αβέβαιη και δεν αρκεί για να αποκλειστεί η χρήση τους.

*Διγοξίνη ή άλλες γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:* Η επαγόμενη από θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησαιομία μπορεί να παρουσιαστούν ως ανεπιθύμητες ενέργειες, που ευνοούν την εκδήλωση επαγόμενων από δακτυλίτιδα καρδιακών αρρυθμιών.



*Βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου:* Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βιταμίνη D ή άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου του ορού. Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερασβεστιαμία (π.χ. υπερπαραθυροειδισμός, κακοήθεια ή νόσους που διαμεσολαβούνται από την βιταμίνη D) με την αύξηση της σωληναριακής επαναπορρόφησης του ασβεστίου.

*Αντιδιαβητικοί παράγοντες (π.χ. ινσουλίνη και λαμβανόμενοι από το στόμα αντιδιαβητικοί παράγοντες):* Οι θειαζίδες μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος. (βλ. παράγραφο 4.4). Η μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τη λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με την υδροχλωροθειαζίδα.

*B-αναστολείς και διαζοξίδη:* Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική επίδραση της διαζοξίδης.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας:* Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές των δόσεων των ουρικοζουρητικών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης της προβενεσίδης ή της σουλφινοπυραζόνης. Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσει την επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Αντιχολινεργικοί παράγοντες και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την κινητικότητα του στομάχου:* Η βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδίνη), προφανώς λόγω της μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου. Αντίθετα, αναμένεται ότι οι προκίνητικες ουσίες όπως η σισαπρίδη μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών.

*Αμανταδίνη:* Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η αμανταδίνη.

*Ρητίνες ανταλλαγής ιόντων:* Η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, περιλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μειώνεται από τη χολεστυραμίνη ή την κολεστιπόλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπο-θεραπευτικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών. Ωστόσο, η ρύθμιση της δοσολογίας της υδροχλωροθειαζίδης και της ρητίνης, έτσι ώστε η υδροχλωροθειαζίδα να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση των ρητινών, δυνητικά θα ελαχιστοποιήσει την αλληλεπίδραση.

*Κυτταροτοξικοί παράγοντες:* Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν την νεφρική αποβολή κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους επιδράσεις.

*Μη εκπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών:* Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενισχύουν τη δράση των μυοσκελετικών χαλαρωτικών όπως των παραγώγων του κουραρίου.

*Οινόπνευμα, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά:* Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με ουσίες που επίσης μειώνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. μειώνοντας τη δραστηριότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος ή την άμεση αγγειοδιαστολή) μπορεί να ενισχύσει την ορθοστατική υπόταση.

*Μεθυλντόπα:* Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας που παρουσιάστηκαν με την ταυτόχρονη χρήση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπας.

*Σκιαγραφικοί παράγοντες ιωδίου:* Σε περίπτωση επαγόμενης από διουρητικά αφυδάτωσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά με υψηλές δόσεις ιωδιούχων σκευασμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατωθούν εκ νέου πριν από τη χορήγηση.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της αλισκιρένης σε έγκυες γυναίκες. Η αλισκιρένη δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3). Άλλες ουσίες, οι οποίες δρουν άμεσα στο ΣΡΑΑ, έχουν συσχετιστεί με σοβαρές εμβρυϊκές δυσπλασίες και θάνατο του νεογνού, όταν χρησιμοποιούνται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά την εγκυμοσύνη, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βασιζόμενοι στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εμβryo-πλακουντική άρδευση και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία, λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου του πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς την ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις, όπου καμία άλλη θεραπεία δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες κλινικές μελέτες με αυτόν το συνδυασμό, επομένως δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται το Spimeo HCT κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες που σκοπεύουν να μείνουν έγκυες και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί η μετάβαση σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία. Εάν κατά τη θεραπεία διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η λήψη του Spimeo HCT πρέπει να διακοπεί το συντομότερο δυνατό.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλισκιρένη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η αλισκιρένη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των αρουραίων.

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις προκαλούν έντονη διούρηση που μπορεί να αναστείλει την παραγωγή γάλακτος.

Η χρήση του Spimeo HCT δεν συνιστάται κατά το θηλασμό. Εάν το Spimeo HCT χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό, θα πρέπει να χορηγείται σε όσο το δυνατόν χαμηλότερη δοσολογία.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Το Spimeo HCT είναι απίθανο να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η λήψη αντιυπερτασικής θεραπείας μπορεί ενίοτε να προκαλέσει ζάλη ή υπνηλία.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Συνδυασμός αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης

Η ασφάλεια του Spimeo HCT έχει αξιολογηθεί σε 9 κλινικές δοκιμές με περισσότερους από 3.900 ασθενείς, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται πάνω από 700 που έλαβαν θεραπεία για περισσότερους από 6 μήνες και 190 για περισσότερο από 1 έτος. Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν παρουσίαζε κάποια συσχέτιση με το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, τη φυλή ή την εθνότητα. Η θεραπεία με Spimeo HCT είχε μία αντίστοιχη με το εικονικό φάρμακο συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε δόσεις έως και 300 mg/25 mg. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικώς ήπιες και παροδικής φύσεως και η διακοπή της θεραπείας απαιτήθηκε όχι συχνά. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου που παρατηρήθηκε με το Spimeo HCT είναι η διάρροια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του Spimeo HCT (αλισκιρένη και υδροχλωροθειαζίδη) και αναφέρονται στις αντίστοιχες παραγράφους για τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να συμβούν με το Spimeo HCT.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατίθενται παρακάτω ορίζεται με τη χρήση του εξής κανόνα: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**

Συχνές	Διάρροια
--------	----------

*Διάρροια:* Η διάρροια αποτελεί μία σχετιζόμενη με τη δόση ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο της αλισκιρένης. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Spimeo HCT ήταν 1,3% σε σύγκριση με το 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αλισκιρένη ή 1,9% με υδροχλωροθειαζίδη.

*Κάλιο ορού:* Σε μία μεγάλη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, οι αντίθετες επιδράσεις της αλισκιρένης (150 mg ή 300 mg) και της υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg ή 25 mg) στο κάλιο του ορού, κατά προσέγγιση αντιστάθμισαν η μία την άλλη σε πολλούς ασθενείς. Σε άλλους ασθενείς, μπορεί να είναι κυρίαρχη η μία ή η άλλη επίδραση. Σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικοί προσδιορισμοί του καλίου στον ορό σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα, προκειμένου να εντοπιστεί πιθανή διαταραχή του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλ. παραγράφους 4.4. και 4.5).

### Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα μεμονωμένα συστατικά

Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να παρουσιαστούν και με το Spimevo HCT, ακόμη κι εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές.

#### Αλισκιρένη

Η θεραπεία με αλισκιρένη έως και 300 mg οδήγησε σε μία παρόμοια με το εικονικό φάρμακο συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικώς ήπιες και παροδικές και χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας όχι συχνά. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου είναι η διάρροια.

Οι γνωστές ανεπιθύμητες αντιδράσεις της αλισκιρένης παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα χρησιμοποιώντας τον ίδιο κανόνα που περιγράφεται παραπάνω για τον σταθερό συνδυασμό.

<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Ζάλη
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές:	Υπόταση
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Διάρροια
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Σπάνιες:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Όχι συχνές:	Εξάνθημα, σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένης τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου
Σπάνιες:	Αγγειοοίδημα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Συχνές:	Αρθραλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Όχι συχνές:	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Όχι συχνές:	Οίδημα περιφερικό
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Συχνές:	Υπερκαλιαιμία
Σπάνιες:	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος
Σπάνιες:	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη

Αγγειοοίδημα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, αγγειοοίδημα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλισκιρένη εμφανίστηκαν σπάνια με ποσοστά εμφάνισης συγκρίσιμα με θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή με τα φάρμακα σύγκρισης.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος (οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στο λαιμό και/ή στη γλώσσα). Ένας αριθμός αυτών των ασθενών είχε ιστορικό αγγειοοιδήματος ή συμπτώματα ενδεικτικά αγγειοοιδήματος τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έπονταν χρήσης άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλούν αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ (ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν επίσης αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων που υποδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας/αγγειοοίδημα (ιδιαίτερα δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη) οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχει παρατηρηθεί αρθραλγία. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό συνέβη ως συνέπεια της αντίδρασης υπερευαισθησίας.

*Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης:* Παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη (μέση μείωση περίπου 0,05 mmol/l και 0,16 του ποσοστιαίου όγκου αντίστοιχα). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας. Αυτές οι επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με άλλους παράγοντες που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, όπως τους ΑΜΕΑ και τους ΑΥΑ.

*Κάλιο ορού:* Αυξήσεις του καλίου ορού έχουν παρατηρηθεί με αλισκιρένη και αυτές μπορεί να επιδεινωθούν με ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων που δρουν στο σύστημα ΣΡΑΑ ή με ΜΣΑΦ. Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, συνιστάται περιοδικός προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών του ορού, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση. Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ΑΥΑ ή ΑΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στην ομάδα κινδύνου νεφρική δυσλειτουργία και περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4). Υπάρχουν επίσης αναφορές περιφερικού οιδήματος, αύξησης της κρεατινίνης αίματος και σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένης τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου.

### Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη χορηγείται εκτεταμένα εδώ και πολλά χρόνια, συχνά σε υψηλότερες δόσεις από αυτές που περιέχεται στο Spimeo HCT. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης:

#### **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

Σπάνιες:	Θρομβοπενία, μερικές φορές με πορφύρα
Πολύ σπάνιες:	Ακοκκιοκυτταραιμία, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία
Μη γνωστές:	Απλαστική αναιμία

#### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Πολύ σπάνιες:	Υπερευαισθησία
---------------	----------------

#### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

Πολύ συχνές:	Υποκαλιαιμία
Συχνές:	Υπερουριχαιμία, υπομαγνησιαιμία, υπονατρίαζαιμία
Σπάνιες:	Υπερασβεστιαϊμία, υπεργλυκαιμία, επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
Πολύ σπάνιες:	Υποχλωρειαμική αλκάλωση

#### **Ψυχιατρικές διαταραχές**

Σπάνιες:	Κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου
----------	---------------------------------

#### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Σπάνιες:	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία
----------	-------------------------------

#### **Οφθαλμικές διαταραχές**

Σπάνιες:	Μείωση οπτικής οξύτητας
Μη γνωστές:	Οξύ γλαύκωμα κλειστής-γωνίας

#### **Καρδιακές διαταραχές**

Σπάνιες:	Καρδιακές αρρυθμίες
----------	---------------------

#### **Αγγειακές διαταραχές**

Συχνές:	Ορθοστατική υπόταση
---------	---------------------

#### **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου**

Πολύ σπάνιες:	Αναπνευστική δυσχέρεια (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
---------------	--

#### **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**

Συχνές:	Μειωμένη όρεξη, ήπια ναυτία και έμετος
Σπάνιες:	Κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
Πολύ σπάνιες:	Παγκρεατίτιδα

#### **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**

Σπάνιες:	Ενδοηπατική χολόσταση, ίκτερος
----------	--------------------------------

#### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Συχνές:	Κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος
Σπάνιες:	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας
Πολύ σπάνιες:	Δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες με δερματικό ερυθρηματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθρηματώδους λύκου, νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Μη γνωστές:	Πολύμορφο ερύθημα

**Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**

Μη γνωστές: Μυϊκός σπασμός

**Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

Μη γνωστές: Νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια

**Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**

Συχνές: Ανικανότητα

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

Μη γνωστές: Εξασθένηση, πυρεξία

**Παρακλινικές εξετάσεις**

Πολύ συχνές: Αύξηση στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων

Σπάνιες: Γλυκοζουρία

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Spimeo HCT. Η πιο πιθανή εκδήλωση της υπερδοσολογίας θα ήταν η υπόταση, που σχετίζεται με την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με τη μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατριάιμία) και αφυδάτωση ως αποτέλεσμα της υπερβολικής διούρησης. Τα συχνότερα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς και/ή να εντείνει καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με την παράλληλη χρήση γλυκοσιδών δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων. Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική θεραπεία.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, η κάθαρση μέσω αιμοδιύλισης της αλισκιρένης ήταν χαμηλή (< 2% της κάθαρσης μετά από του στόματος λήψη). Συνεπώς, η αιμοδιύλιση δεν είναι ο κατάλληλος τρόπος για την αντιμετώπιση της υπερβολικής έκθεσης με αλισκιρένη.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Συνδυασμοί αναστολέα ρενίνης (αλισκιρένη) με διουρητικά (υδροχλωροθειαζίδη), κωδικός ATC: C09XA52

Το Spimeo HCT συνδυάζει δύο αντιυπερτασικές ουσίες για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: Η αλισκιρένη ανήκει στην κατηγορία των άμεσων αναστολέων της ρενίνης και η υδροχλωροθειαζίδη στην κατηγορία των θειαζιδικών διουρητικών. Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών με τους συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης παρέχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι το κάθε συστατικό ξεχωριστά.

### Αλισκιρένη

Η αλισκιρένη είναι ένας από του στόματος δραστικός, μη πεπτιδικός, ισχυρός και επιλεκτικός άμεσος αναστολέας της ανθρώπινης ρενίνης.

Με την αναστολή του ενζύμου της ρενίνης, η αλισκιρένη αναστέλλει το ΣΡΑΑ στο σημείο της ενεργοποίησης, εμποδίζοντας τη μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτασίνη I και μειώνοντας τα επίπεδα της αγγειοτασίνης I και αγγειοτασίνης II. Ενώ άλλοι παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν το ΣΡΑΑ (αναστολείς του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολείς MEA) και αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II) προκαλούν αντισταθμιστική αύξηση στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος (PRA), η θεραπεία με αλισκιρένη μειώνει την PRA σε υπερτασικούς ασθενείς κατά 50% έως 80% περίπου. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν όταν η αλισκιρένη συνδυάστηκε με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Προς το παρόν δεν είναι γνωστές οι κλινικές επιπτώσεις από τις επιδράσεις στην PRA.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση της αλισκιρένης σε δόσεις των 150 mg και 300 mg παρείχε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση που διατηρήθηκαν σε ολόκληρο το 24ωρο διάστημα μεταξύ των δόσεων (διατηρώντας το όφελος νωρίς το πρωί), με μέσο όρο του λόγου μεταξύ μεγίστων και ελαχίστων συγκεντρώσεων για τη διαστολική ανταπόκριση έως και 98% για τη δόση των 300 mg. Το 85% έως 90% της μέγιστης αντιυπερτασικής δράσης παρατηρήθηκε μετά από 2 εβδομάδες. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε κατά τη μακροχρόνια θεραπεία (12 μήνες), και ήταν ανεξάρτητο της ηλικίας, του φύλλου, του δείκτη μάζας σώματος και της εθνικότητας.

Διατίθενται μελέτες συνδυασμένης θεραπείας για την προσθήκη της αλισκιρένης στο διουρητικό υδροχλωροθειαζίδη, στον αποκλειστή του διαύλου ασβεστίου αμλοδιπίνη και στον β-αποκλειστή ατενολόλη. Αυτοί οι συνδυασμοί ήταν αποτελεσματικοί και καλά ανεκτοί.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπείας βασιζόμενης στην αλισκιρένη συγκρίθηκε με τη θεραπεία βασιζόμενη στη ραμιπρίλη σε 901 ενήλικες ασθενείς ( $\geq 65$  ετών) με ιδιοπαθή συστολική υπέρταση σε μια μελέτη μη-κατωτερότητας 9-μηνών. Η αλισκιρένη 150 mg ή 300 mg ημερησίως ή η ραμιπρίλη 5 mg ή 10 mg ημερησίως χορηγήθηκαν για 36 εβδομάδες με προαιρετική προσθήκη στη θεραπεία υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg ή 25 mg) την 12η εβδομάδα και αμλοδιπίνης (5 mg ή 10 mg) την 22η εβδομάδα. Κατά την περίοδο 12 εβδομάδων, η μονοθεραπεία με αλισκιρένη μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 14,0/5,1 mmHg, σε σύγκριση με αντίστοιχη μείωση με ραμιπρίλη 11,6/3,6 mmHg, το οποίο συμφωνεί με το ότι η αλισκιρένη είναι μη κατώτερη της ραμιπρίλης στις επιλεγμένες δόσεις και οι διαφορές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν στατιστικά σημαντικές. Η ανοχή ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας, ωστόσο ο βήχας αναφέρθηκε πιο συχνά στην αγωγή με ραμιπρίλη από ότι με αλισκιρένη (14,2% έναντι 4,4%), ενώ η διάρροια ήταν πιο συχνή στην αγωγή με αλισκιρένη από ότι με ραμιπρίλη (6,6% έναντι 5,0%).

Σε μια μελέτη 8-εβδομάδων σε 754 ηλικιωμένους υπερτασικούς ( $\geq 65$  ετών) και υπερήλικες ασθενείς (30%  $\geq 75$  ετών) η αλισκιρένη σε δόσεις των 75 mg, 150 mg και 300 mg παρείχε στατιστικά σημαντική υψηλότερη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μαζί συστολικής και διαστολικής) όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης με τα 300 mg αλισκιρένης σε σύγκριση με τα 150 mg αλισκιρένης. Και οι τρεις δόσεις ήταν καλά ανεκτές στους ηλικιωμένους και υπερήλικες ασθενείς.

Δεν έχουν υπάρξει ενδείξεις υπότασης της πρώτης δόσης και επίδραση στην καρδιακή συχνότητα σε ασθενείς υπό αγωγή σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Με την παύση της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επέστρεψε σταδιακά στα αρχικά επίπεδα σε μία περίοδο αρκετών εβδομάδων, με καμιά ένδειξη φαινομένου αναπήδησης (rebound effect) για την αρτηριακή πίεση ή την PRA.



Σε μια 36-εβδομάδων μελέτη που συμμετείχαν 820 ασθενείς με ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας, με την αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, επιπλέον της υπάρχουσας θεραπείας.

Τα συνδυασμένα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, επαναλαμβανόμενης καρδιακής προσβολής, εγκεφαλικού επεισοδίου και αιφνίδιου θανάτου με ανάνηψη ήταν παρόμοια με την ομάδα της αλισκιρένης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς που ελάμβαναν αλισκιρένη υπήρξε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των υπερκαλιαμιών, υπότασης και νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η αλισκιρένη αξιολογήθηκε ως προς το καρδιαγγειακό ή/και νεφρικό όφελος σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε 8.606 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο (επιβεβαιωμένη από την πρωτεϊνουρία ή/και  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Στους περισσότερους ασθενείς η αρτηριακή πίεση ήταν καλά ελεγχόμενη κατά την έναρξη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών.

Σε αυτή τη μελέτη, η αλισκιρένη 300 mg συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο όταν προστέθηκε στην καθιερωμένη θεραπεία η οποία περιελάμβανε είτε έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης είτε έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα επειδή οι συμμετέχοντες ήταν απίθανο να ωφεληθούν από την αλισκιρένη. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αναλογία κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της τάξεως του 1,09 υπέρ του εικονικού φαρμάκου (Όριο Αξιοπιστίας 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0,97, 1,22, δίπλευρος έλεγχος  $p=0,17$ ). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με αλισκιρένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε νεφρικές επιπλοκές (4,7% έναντι 3,3%), υπερκαλιαμία (36,9% έναντι 27,1%), υπόταση (18,4% έναντι 14,6%) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (2,7% έναντι 2,0%). Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

#### Υδρογλωροθειαζίδη

Το σημείο δράσης των θειαζιδικών διουρητικών βρίσκεται κυρίως στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια του νεφρού. Έχει φανεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοιό ως κύριο σημείο δέσμευσης για τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών και την αναστολή της μεταφοράς του NaCl στο άπω σωληνάριο. Ο τρόπος δράσης των θειαζιδικών είναι η αναστολή του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  με τον ανταγωνισμό για το σημείο του  $\text{Cl}^-$ , επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών: άμεσα με την αύξηση της αποβολής νατρίου και χλωρίου σε ένα κατά προσέγγιση ισοδύναμο βαθμό και έμμεσα με αυτή τη διουρητική δράση που μειώνει τον όγκο του πλάσματος με επακόλουθες αυξήσεις της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα, της έκκρισης αλδοστερόνης και της απώλειας καλίου στα ούρα και μια μείωση του καλίου ορού.

#### Αλισκιρένη/υδρογλωροθειαζίδη

Περισσότεροι από 3.900 ασθενείς έλαβαν Spimeo HCT άπαξ ημερησίως σε κλινικές δοκιμές.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η άπαξ ημερησίως χορήγηση του Spimeo HCT παρείχε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις και της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης που διατηρήθηκαν καθ' όλο το διάστημα των 24 ωρών της δόσης. Η αντιυπερτασική δράση εκδηλώνεται κυρίως μέσα σε 1 εβδομάδα και η μέγιστη δράση διαπιστώνεται γενικώς μέσα σε 4 εβδομάδες. Η δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκε κατά την μακροχρόνια θεραπεία και ήταν ανεξάρτητη της ηλικίας, του φύλου, του δείκτη μάζας σώματος και της εθνικότητας. Η αντιυπερτασική δράση μίας εφάπαξ δόσης του συνδυασμού παρέμεινε για 24 ώρες. Έπειτα από την απόσυρση της θεραπείας με αλισκιρένη (αλισκιρένη με ή χωρίς προσθήκη υδρογλωροθειαζίδης), η επαναφορά της αρτηριακής πίεσης στην αρχική τιμή ήταν βαθμιαία (3-4 εβδομάδες) χωρίς ενδείξεις φαινομένου αναπήδησης.

Το Spimeo HCT μελετήθηκε σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, η οποία συμπεριέλαβε 2.762 υπερτασικούς ασθενείς με διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 95$  mmHg και  $< 110$  mmHg (μέση αρχική αρτηριακή πίεση 153,6/99,2 mmHg). Σε αυτή τη μελέτη, το Spimeo HCT σε δόσεις από 150 mg/12,5 mg έως 300 mg/25 mg παρουσίασε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) από 17,6/11,9 mmHg έως 21,2/14,3 mmHg αντίστοιχα, σε σχέση με τα 7,5/6,9 mmHg με το εικονικό φάρμακο. Οι μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης με αυτές τις συνδυασμένες δόσεις ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες δόσεις αλισκιρένης και υδροχλωροθειαζίδης όταν χρησιμοποιούνταν ξεχωριστά. Ο συνδυασμός αλισκιρένης και υδροχλωροθειαζίδης εξουδετέρωσε την αντιδραστική αύξηση της PRA που προκαλεί η υδροχλωροθειαζίδα.

Όταν χορηγείται σε υπερτασικούς ασθενείς με αισθητά αυξημένη αρτηριακή πίεση (συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 160$  mmHg και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 100$  mmHg), το Spimeo HCT σε δόσεις από 150 mg/12,5 mg έως 300 mg/25 mg χορηγούμενο χωρίς τιτλοποίηση της δόσης προς τα πάνω από την μονοθεραπεία παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ρύθμισης της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης ( $< 140/90$  mmHg) σε σχέση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Σε αυτόν τον πληθυσμό, το Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg έως 300 mg/25 mg παρείχε δοσοεξαρτώμενη μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης από 20,6/12,4 mmHg έως 24,8/14,5 mmHg, η οποία ήταν σημαντικά ανώτερη από τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Η ασφάλεια της συνδυασμένης θεραπείας ήταν παρόμοια με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της υπέρτασης ή την παρουσία ή απουσία πρόσθετου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η υπόταση και οι σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν συχνές με τη συνδυασμένη θεραπεία, χωρίς αυξημένη επίπτωση σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε μία μελέτη με 880 τυχαιοποιημένους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν επαρκώς σε θεραπεία με αλισκιρένη 300 mg, ο συνδυασμός αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης 300 mg/25 mg δημιούργησε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης της τάξεως του 15,8/11,0 mmHg, οι οποίες ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τη μονοθεραπεία με αλισκιρένη 300 mg. Σε μία μελέτη με 722 τυχαιοποιημένους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν επαρκώς σε θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδα 25 mg, ο συνδυασμός αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης 300 mg/25 mg δημιούργησε μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης της τάξεως του 16,78/10,7 mmHg, οι οποίες ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδα 25 mg.

Σε μία άλλη κλινική δοκιμή, εκτιμήθηκε επίσης η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Spimeo HCT σε 489 παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν σε υδροχλωροθειαζίδα 25 mg (αρχική συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση 149,4/96,8 mmHg). Σε αυτόν τον δύσκολο να θεραπευθεί πληθυσμό, το Spimeo HCT παρείχε μείωση της αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) της τάξεως των 15,8/11,9 mmHg σε σχέση με 15,4/11,3 mmHg για την ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα, 13,6/10,3 mmHg για την αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδα και 8,6/7,9 mmHg για τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδα, με ασφάλεια παρόμοια με τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδα.

Σε μία μελέτη με 183 τυχαιοποιημένους ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση  $\geq 105$  και  $< 120$  mmHg), αποδείχθηκε ότι το σχήμα της θεραπείας με αλισκιρένη με προαιρετική προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης 25 mg ήταν ασφαλές κι αποτελεσματικό στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Αλισκιρένη

#### Απορρόφηση

Μετά την απορρόφηση από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αλισκιρένης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 1-3 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης είναι περίπου 2-3%. Γεύματα με υψηλό περιεχόμενο λιπαρών μειώνουν τη  $C_{max}$  κατά 85% και την AUC κατά 70%. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 5-7 ημέρες με χορήγηση άπαξ ημερησίως και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερα απ' ό,τι με την αρχική δόση.

#### Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 135 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η αλισκιρένη κατανέμεται εκτεταμένα στον εξωαγγειακό χώρο. Η δέσμευση της αλισκιρένης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μέτρια (47-51%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση.

#### Μεταβολισμός και απέκκριση

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 40 ώρες (εύρος 34-41 ώρες). Η αλισκιρένη απεκκρίνεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία στα κόπρανα (ανάκτηση της λαμβανόμενης από το στόμα ραδιενεργού δόσης = 91%). Περίπου το 1,4% της συνολικής δόσης από το στόμα μεταβολίζεται. Το ένζυμο το οποίο ευθύνεται για το μεταβολισμό αυτό είναι το CYP3A4. Περίπου 0,6% της δόσης εντοπίζεται στα ούρα μετά τη χορήγηση από το στόμα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η μέση κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 9 l/h.

#### Γραμμικότητα

Η έκθεση στην αλισκιρένη αυξήθηκε ελαφρώς περισσότερο από ότι κατ' αναλογία με την αύξηση της δόσης. Μετά την χορήγηση εφάπαξ δόσης στο εύρος από 75 έως 600 mg, μία αύξηση κατά 2-φορές στη δόση έχει ως αποτέλεσμα αύξηση κατά ~2,3 και 2,6-φορές στην AUC και την  $C_{max}$  αντίστοιχα. Δεν έχουν αναγνωριστεί μηχανισμοί υπεύθυνοι για την απόκλιση από την αναλογικότητα της δόσης. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ο κορεσμός των μεταφορέων στο σημείο απορρόφησης ή στην οδό ηπατοχολικής κάθαρσης.

### Υδροχλωροθειαζίδη

#### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης έπεται από μία δόση από το στόμα, είναι ταχεία ( $T_{max}$  περίπου 2 ώρες). Η αύξηση της μέσης AUC είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος.

Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης, εάν υπάρχει, έχει ελάχιστη κλινική σημασία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 70% μετά από χορήγηση από το στόμα.

#### Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 4-8 l/kg. Η κυκλοφορούσα υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ορού (40-70%), κυρίως τη λευκωματίνη ορού. Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται ακόμη στα ερυθροκύτταρα σε επίπεδα περίπου τριπλάσια από εκείνα στο πλάσμα.

#### Μεταβολισμός και απέκκριση

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται από το πλάσμα με χρόνο ημίσειας ζωής κατά μέσο όρο 6 έως 15 ώρες κατά την τελική φάση της αποβολής. Δεν υπάρχει καμία αλλαγή στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης με την επαναληπτική δοσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως. Υπάρχει ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 95% της απορροφούμενης δόσης που αποβάλλεται ως αναλλοίωτη ουσία στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση συνίσταται από παθητική διήθηση και ενεργή απέκκριση στο νεφρικό σωληνάριο.

### Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

Έπειτα από χορήγηση από το στόμα δισκίων Spimeo HCT, ο χρόνος για τη διάμεση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι μέσα σε 1 ώρα για την αλισκιρένη και 2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

Ο ρυθμός και ο βαθμός της απορρόφησης του Spimeo HCT είναι ισοδύναμοι με τη βιοδιαθεσιμότητα της αλισκιρένης και της υδροχλωροθειαζίδης όταν χορηγούνται μεμονωμένα ως μονοθεραπείες. Παρόμοια επίδραση της τροφής παρατηρήθηκε για το Spimeo HCT όπως και όταν χορηγούνται μεμονωμένα ως μονοθεραπείες.

### Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Έχει αποδειχθεί ότι το Spimeo HCT είναι μία αποτελεσματική, άπαξ ημερησίως χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία για ενήλικες ασθενείς, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος και την εθνικότητα.

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική νόσο. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή του Spimeo HCT σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν διατίθενται δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με Spimeo HCT. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Με την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι τιμές AUC της υδροχλωροθειαζίδης αυξάνονται και ο ρυθμός απέκκρισης από τα ούρα μειώνεται. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια βαρύτητα νεφρικής δυσλειτουργίας, έχει παρατηρηθεί 3-πλάσια αύξηση στην AUC της υδροχλωροθειαζίδης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί 8-πλάσια αύξηση στην AUC. Το Spimeo HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανουρία ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) και η ταυτόχρονη χρήση Spimeo HCT με AYA ή AMEA αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της αλισκιρένης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Χορήγηση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης των 300 mg αλισκιρένης συνδέθηκε με πολύ μικρές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης (μεταβολή της  $C_{\max}$  μικρότερη από 1,2 φορές, αύξηση της AUC έως και 1,6 φορές) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Το χρονοδιάγραμμα της αιμοδιύλισης δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD). Ως εκ τούτου, εάν η χορήγηση της αλισκιρένης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που λαμβάνουν αιμοκάθαρση θεωρείται αναγκαία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς. Ωστόσο, η χρήση της αλισκιρένης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης του Spimeo HCT στους ηλικιωμένους ασθενείς. Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης είναι μειωμένη και στους υγιείς και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους σε σχέση με νεαρούς υγιείς εθελοντές.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας με την αλισκιρένη δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, του αναπνευστικού ή του καρδιαγγειακού. Ευρήματα κατά τη διάρκεια των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα ήταν σύμφωνα με την πιθανότητα τοπικά ερεθιστικής δράσης ή τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις της αλισκιρένης. Δεν εντοπίστηκε δυναμικό καρκινογένεσης για την αλισκιρένη σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών με αρουραίους καθώς και σε μία μελέτη διάρκειας 6 μηνών με διαγονιδιακούς ποντικούς. Ένα αδένωμα του παχέος εντέρου και ένα αδενοκαρκίνωμα του τυφλού εντέρου που καταγράφηκαν σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε δόση 1.500 mg/kg/ημερησίως δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Η αλισκιρένη δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο δυναμικό, εμβρυϊκή τοξικότητα ή τερατογένεση. Η γονιμότητα, η προγεννητική ανάπτυξη και η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν στους αρουραίους.

Προκλινικές αξιολογήσεις για την υποστήριξη της χορήγησης υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους συμπεριελάμβαναν δοκιμασίες γονιδιοτοξικότητας *in vitro* και μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας και καρκινογένεσης σε τρωκτικά. Διατίθενται εκτεταμένα κλινικά δεδομένα για την υδροχλωροθειαζίδα, τα οποία αποτυπώνονται στις σχετικές ενότητες.

Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας 2 εβδομάδων και 13 εβδομάδων ήταν σύμφωνα με αυτά που παρατηρήθηκαν προηγουμένως στις μονοθεραπείες με αλισκιρένη ή υδροχλωροθειαζίδα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ή μη αναμενόμενα ευρήματα σε σχέση με την ανθρώπινη χρήση. Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας 13 εβδομάδων σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα κενοτόπια στα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης του φλοιού των επινεφριδίων. Το εύρημα παρατηρήθηκε στα ζώα που έπαιρναν υδροχλωροθειαζίδα αλλά όχι στα ζώα που έπαιρναν μόνο αλισκιρένη ή έκδοχο. Δεν υπήρξε στοιχείο που να δείχνει ότι αυτό το εύρημα ενισχύονταν από τον συνδυασμό αλισκιρένης/υδροχλωροθειαζίδης καθώς εμφανίστηκε μόνο με μικρότερη βαρύτητα σε όλα τα ζώα.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Πυρήνας δισκίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Κροσποβιδόνη  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Άμυλο σίτου  
Ποβιδόνη  
Μαγνήσιο στεατικό  
Πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο  
Τάλκης

#### Επικάλυψη:

Τάλκης  
Υπρομελλόζη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PA/Alu/PVC – Alu:

Μεμονωμένες συσκευασίες που περιέχουν 7, 14, 28, 30, 50 ή 56 δισκία.

Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 90, 98 ή 280 δισκία.

Κυψέλες PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) – Alu:

Μεμονωμένες συσκευασίες που περιέχουν 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ή 98 δισκία.

Μεμονωμένες συσκευασίες (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 56 x 1 δισκία.

Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 280 δισκία.

Πολλαπλές συσκευασίες (διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης) που περιέχουν 98 x 1 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες ή όλες οι περιεκτικότητες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/061-080

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

23.06.2011

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό Προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.1 της άδειας κυκλοφορίας έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά την διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά.

### Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης έτσι όπως συμφωνήθηκε στο ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ όπως συμφωνήθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, κάθε επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατίθεται ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπρόσθετα, ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που μπορεί να έχουν επίδραση στην τρέχουσα Προδιαγραφή Ασφάλειας, στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή στις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου,
- εντός 60 ημερών από την λήψη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου),
- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

### **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Δεν εφαρμόζεται.



- **ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Ο ΚΑΚ θα υποβάλλει τα τελικά αποτελέσματα και την αναφορά της μελέτης για την φάση με δραστικό φάρμακο της μελέτης ALTITUDE όταν είναι διαθέσιμα.	31 Ιουλίου 2012
Ο ΚΑΚ θα υποβάλλει ένα ενημερωμένο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ) που θα περιγράφει επαρκώς όλες τις ανησυχίες για την ασφάλεια, τις δραστηριότητες της φαρμακοεπαγρύπνησης και των παρεμβάσεων που αποσκοπούν στον εντοπισμό, τον χαρακτηρισμό, την πρόληψη ή την ελαχιστοποίηση των κινδύνων.	Μέσα σε ένα μήνα μετά την απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΒΛΙΣΤΕΡΣ ΑΠΟ PVC/PCTFE**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΘΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/010	7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/011	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/012	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/013	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/014	50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/015	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/016	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (56x1 διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης)
EU/1/11/683/017	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/018	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLISTERS  
ΑΠΟ ΡΑ/ΑΛΟΥ/PVC**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/001	7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/002	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/003	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/004	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/005	50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/006	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΒΛΙΣΤΕΡ (PVC/PCTFE Ή ΡΑ/ΑΛΥ/PVC)**

**ΒΛΙΣΤΕΡ (ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΟ) (PVC/PCTFE Ή ΡΑ/ΑΛΥ/PVC)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλίσκικρένη/υδροχλωθειαζίδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δευτέρα

Τρίτη

Τετάρτη

Πέμπτη

Παρασκευή

Σάββατο

Κυριακή



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ BLISTERS ΑΠΟ PVC/PCTFE**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.  
49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49 διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ BLISTERS ΑΠΟ ΡΑ/ΑΛΥ/ΡΥC**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλίσκινενη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλίσκινενη (ως ημιφουμαρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 3 συσκευασίες των 30 δισκίων η κάθε μια.  
49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/009	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)
EU/1/11/683/007	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3x30)
EU/1/11/683/008	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ  
(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLISTERS ΑΠΟ  
PVC/PCTFE**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφορμαρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.  
280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/019	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49 διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης)
EU/1/11/683/020	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ  
(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLISTERS ΑΠΟ  
PA/ALU/PVC**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφορμαρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.  
280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 3 συσκευασίες των 30 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/008	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49)
EU/1/11/683/009	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)
EU/1/11/683/007	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3x30)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΑΝΑΔΗΠΛΟΥΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLISTERS ΑΠΟ PVC/PCTFE**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 150 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΘΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/030	7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/031	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/032	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/033	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/034	50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/035	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/036	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (56x1 διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης)
EU/1/11/683/037	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/038	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 150 mg/25 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLISTERS  
ΑΠΟ ΡΑ/ΑΛΥ/ΡΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 150 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/021	7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/022	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/023	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/024	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/025	50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/026	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 150 mg/25 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΒΛΙΣΤΕΡ (PVC/PCTFE Ή ΡΑ/ΑΛΥ/PVC)**

**ΒΛΙΣΤΕΡ (ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΟ) (PVC/PCTFE Ή ΡΑ/ΑΛΥ/PVC)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 150 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλίσκικρένη/υδροχλωθειαζίδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δευτέρα

Τρίτη

Τετάρτη

Πέμπτη

Παρασκευή

Σάββατο

Κυριακή

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ BLISTERS ΑΠΟ PVC/PCTFE**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 150 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.  
49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/040  
EU/1/11/683/039

280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49 διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 150 mg/25 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ BLISTERS ΑΠΟ ΡΑ/ΑΛΥ/ΡΥC**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 150 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 3 συσκευασίες των 30 δισκίων η κάθε μια.  
49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/029	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)
EU/1/11/683/027	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3x30)
EU/1/11/683/028	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 150 mg/25 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ  
(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLISTERS ΑΠΟ  
PVC/PCTFE**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 150 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλισκιρένη (ως ημιφάρμακη) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.  
280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/039	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49 διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης)
EU/1/11/683/040	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 150 mg/25 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ  
(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLISTERS ΑΠΟ  
PA/ALU/PVC**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 150 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλίσκινρη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλίσκινρη (ως ημιφάρμακική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.  
280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 3 συσκευασίες των 30 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/028	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49)
EU/1/11/683/029	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)
EU/1/11/683/027	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3x30)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 150 mg/25 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΑΝΑΔΗΠΛΟΥΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLISTERS ΑΠΟ PVC/PCTFE**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/050	7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/051	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/052	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/053	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/054	50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/055	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/056	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (56x1 διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης)
EU/1/11/683/057	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/058	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLISTERS  
ΑΠΟ ΡΑ/ΑΛΥ/ΡΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/041	7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/042	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/043	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/044	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/045	50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/046	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΒΛΙΣΤΕΡ (PVC/PCTFE Ή ΡΑ/ΑΛΥ/PVC)**

**ΒΛΙΣΤΕΡ (ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΟ) (PVC/PCTFE Ή ΡΑ/ΑΛΥ/PVC)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλίσκικρένη/υδροχλωθειαζίδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δευτέρα

Τρίτη

Τετάρτη

Πέμπτη

Παρασκευή

Σάββατο

Κυριακή

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ BLISTERS ΑΠΟ PVC/PCTFE**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.  
49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/060	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)
EU/1/11/683/059	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49 διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ BLISTERS ΑΠΟ ΡΑ/ΑΛΥ/ΡΥC**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλίσκινενη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινενη (ως ημιφουμαρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 3 συσκευασίες των 30 δισκίων η κάθε μια.  
49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/049	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)
EU/1/11/683/047	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3x30)
EU/1/11/683/048	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ  
(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLISTERS ΑΠΟ  
PVC/PCTFE**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφάρμακη) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.  
280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/059	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49 διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης)
EU/1/11/683/060	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ  
(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLISTERS ΑΠΟ  
PA/ALU/PVC**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλίσκινρη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινρη (ως ημιφουμαρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.  
280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 3 συσκευασίες των 30 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/048	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49)
EU/1/11/683/049	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)
EU/1/11/683/047	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3x30)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLISTERS ΑΠΟ PVC/PCTFE**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/070	7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/071	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/072	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/073	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/074	50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/075	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/076	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (56x1 διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης)
EU/1/11/683/077	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/078	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLISTERS  
ΑΠΟ ΡΑ/ΑΛΥ/PVC**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/061	7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/062	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/063	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/064	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/065	50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/683/066	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΒΛΙΣΤΕΡ (PVC/PCTFE Ή ΡΑ/ΑΛΥ/PVC)**

**ΒΛΙΣΤΕΡ (ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΟ) (PVC/PCTFE Ή ΡΑ/ΑΛΥ/PVC)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωθειαζίδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δευτέρα

Τρίτη

Τετάρτη

Πέμπτη

Παρασκευή

Σάββατο

Κυριακή

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ BLISTERS ΑΠΟ PVC/PCTFE**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.  
49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/080  
EU/1/11/683/079

280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49 διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ BLISTERS ΑΠΟ ΡΑ/ΑΛΥ/ΡΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφουμαρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 3 συσκευασίες των 30 δισκίων η κάθε μια.  
49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/069	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)
EU/1/11/683/067	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3x30)
EU/1/11/683/068	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ  
(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLISTERS ΑΠΟ  
PVC/PCTFE**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλισκιρένη (ως ημιφάρμακη) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.  
280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/079	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49 διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης)
EU/1/11/683/080	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ  
(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX) ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLISTERS ΑΠΟ  
PA/ALU/PVC**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Αλίσκινενη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αλίσκινενη (ως ημιφουμαρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και άμυλο σίτου.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 2 συσκευασίες των 49 δισκίων η κάθε μια.  
280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 20 συσκευασίες των 14 δισκίων η κάθε μια.  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 3 συσκευασίες των 30 δισκίων η κάθε μια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/683/068	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2x49)
EU/1/11/683/069	280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20x14)
EU/1/11/683/067	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3x30)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg

**B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ



## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

**Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Spimeo HCT 150 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Spimeo HCT 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
Αλισκιρένη/υδροχλωροθειαζίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

### **Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:**

1. Τι είναι το Spimeo HCT και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Spimeo HCT
3. Πώς να πάρετε το Spimeo HCT
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Spimeo HCT
6. Λοιπές πληροφορίες

### **1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ SPIMEO HCT ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ**

Τα δισκία Spimeo HCT περιέχουν δύο δραστικές ουσίες, που ονομάζονται αλισκιρένη και υδροχλωροθειαζίδη. Και οι δύο αυτές ουσίες βοηθούν να ελεγχθεί η υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση).

Η αλισκιρένη είναι μια ουσία που ανήκει σε μια νέα κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της ρενίνης. Αυτά μειώνουν την ποσότητα της αγγειοτασίνης II που μπορεί να παράγει ο οργανισμός. Η αγγειοτασίνη II προκαλεί τη συστολή των αιμοφόρων αγγείων, γεγονός που αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η μείωση της ποσότητας της αγγειοτασίνης II επιτρέπει στα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν, γεγονός που μειώνει την αρτηριακή πίεση.

Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά. Η υδροχλωροθειαζίδη αυξάνει την παραγωγή ούρων, γεγονός που επίσης μειώνει την αρτηριακή πίεση.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει τον φόρτο εργασίας της καρδιάς και των αρτηριών. Εάν αυτό συνεχιστεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να καταστραφούν τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών, καθώς και να προκληθεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα ή νεφρική ανεπάρκεια. Η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης αυτών των διαταραχών.

Το Spimeo HCT χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης.

## 2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ SPIMEO HCT

### Μην πάρετε το Spimeo HCT

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην αλίσκικρένη ή στην υδροχλωροθειαζίδη, σε φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία θωρακικών λοιμώξεων ή ουρολοιμώξεων) ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Spimeo HCT. Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός, μην λάβετε το Spimeo HCT και συμβουλευτείτε το γιατρό σας.
- σε περίπτωση που έχετε παρουσιάσει τις ακόλουθες μορφές αγγειοοιδήματος (δυσκολία στην αναπνοή, ή στην κατάποση, ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα):
  - αγγειοοίδημα ενώ παίρνετε αλίσκικρένη.
  - κληρονομικό αγγειοοίδημα.
  - αγγειοοίδημα άγνωστης αιτίας.
- σε περίπτωση που είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος. (Επίσης είναι καλύτερο να αποφεύγετε το Spimeo HCT στο ξεκίνημα της εγκυμοσύνης, βλ. παράγραφο Κύηση.)
- σε περίπτωση που είστε από τριών έως εννέα μηνών έγκυος.
- σε περίπτωση που αντιμετωπίζετε σοβαρά νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα
- εάν δεν μπορείτε να παράγετε ούρα (ανουρία).
- εάν τα επίπεδα καλίου ή νατρίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά παρότι ακολουθείτε αγωγή.
- εάν τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας είναι πολύ υψηλά παρότι ακολουθείτε αγωγή.
- εάν έχετε ουρική αρθρίτιδα (κρύσταλλοι ουρικού οξέος στις αρθρώσεις).
- σε περίπτωση που λαμβάνετε κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος ή για άλλες καταστάσεις, π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα ή ατοπική δερματίτιδα), ιτρακοναζόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων) ή κινιδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού).
- σε περίπτωση που έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και λαμβάνετε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
- ή
  - ένα «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης 2» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη κ.α.

**Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, μην πάρετε το Spimeo HCT και μιλήστε στον γιατρό σας.**

### Προσέξτε ιδιαίτερα με το Spimeo HCT

- σε περίπτωση που έχετε νεφρική δυσλειτουργία, ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν το Spimeo HCT είναι κατάλληλη θεραπεία για σας και εάν ενδέχεται να σας συστήσει συστηματική παρακολούθηση κατάλληλα.
- σε περίπτωση που έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.
- σε περίπτωση που πάσχετε από ηπατικά προβλήματα.
- σε περίπτωση που πάσχετε από καρδιακά προβλήματα.
- σε περίπτωση που παρουσιάσετε αγγειοοίδημα (δυσκολία στην αναπνοή, ή στην κατάποση, ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα). Αν αυτό συμβεί, σταματήστε να παίρνετε το Spimeo HCT και επικοινωνήστε με το γιατρό σας.
- σε περίπτωση που έχετε σακχαρώδη διαβήτη (υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα).
- σε περίπτωση που έχετε υψηλά επίπεδα χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων στο αίμα σας.

- σε περίπτωση που πάσχετε από μία νόσο που ονομάζεται ερυθματώδης λύκος (ονομάζεται ακόμη «λύκος» ή «συστηματικός ερυθματώδης λύκος»).
- σε περίπτωση που πάσχετε από αλλεργία ή άσθμα.
- σε περίπτωση που λαμβάνετε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν «αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης» όπως η εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη, κ.α.
  - ή
  - ένα «αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης 2» όπως η βαλσαρτάνη, τελμισεαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη κ.α.
- σε περίπτωση που ακολουθείτε δίαιτα χαμηλή σε αλάτι.
- σε περίπτωση που παρουσιάζετε σημεία και συμπτώματα όπως μη φυσιολογική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, μυϊκό πόνο ή κράμπες, ναυτία, έμετο ή έναν μη φυσιολογικά ταχύ καρδιακό παλμό που μπορεί να υποδεικνύει μία υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζιδής (που περιέχεται στο Spimeo HCT).
- εάν παρουσιάσετε δερματικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα μετά από έκθεση στον ήλιο.
- εάν αντιμετωπίζετε μείωση στην όραση ή πόνο στα μάτια. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα αύξησης της πίεσης στο μάτι και μπορεί να εμφανισθούν μέσα σε ώρες έως εβδομάδες μετά τη λήψη του Spimeo HCT. Αυτό αν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη μείωση της όρασης.

**Ενημερώστε το γιατρό σας εάν κάτι από τα παραπάνω σας αφορά.**

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Spimeo HCT δεν συνιστάται στο ξεκίνημα της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν λαμβάνεται σε αυτό το στάδιο (βλ. παράγραφο Κύηση).

Δεν συνιστάται η χρήση του Spimeo HCT σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών.

**Χρήση άλλων φαρμάκων**

**Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.**

Είναι ιδιαίτερος σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:

- λίθιο (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων ειδών κατάθλιψης).
- φάρμακα ή ουσίες που αυξάνουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά φάρμακα και ηπαρίνη.
- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας, όπως τα διουρητικά (δισκία για την αποβολή νερού), κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, καρβενoxολόνη, αμφοτερικίνη ή η πενικιλίνη G.
- φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν «πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (*torsades de pointes*)» (ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς), όπως αντιαρρυθμικά (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων) και μερικά αντιψυχωσικά.
- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την ποσότητα του νατρίου στο αίμα σας, όπως είναι τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιψυχωσικά και τα αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη).
- φάρμακα για την ανακούφιση από τον πόνο όπως μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (αναστολείς Cox-2).
- φάρμακα για την μείωση της αρτηριακής πίεσης, περιλαμβανομένης της μεθυλντόπα.
- φάρμακα για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, όπως νοραδρεναλίνη ή αδρεναλίνη.

- διγοξίνη ή άλλες γλυκοσίδες δακτυλίτιδας (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων).
- βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου.
- φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη (από του στόματος παράγοντες, όπως μετφορμίνη ή ινσουλίνες).
- φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα, όπως οι β-αποκλειστές και η διαζοξίδη.
- φάρμακα για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας, όπως η αλλοπουρινόλη.
- αντιχολινεργικοί παράγοντες (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μιας ποικιλίας διαταραχών, όπως γαστρεντερικοί σπασμοί, σπασμός της ουροδόχου κύστης, άσθμα, νόσος από μετακινήσεις, μυϊκοί σπασμοί, νόσος του Parkinson και ως βοήθημα σε αναισθησία).
- αμανταδίνη (φάρμακο για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson, χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ή την πρόληψη ορισμένων ασθενειών που προκαλούνται από ιούς).
- χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη ή άλλες ρητίνες (ουσίες που χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων λιπιδίων στο αίμα).
- κυτταροτοξικά φάρμακα (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου), όπως μεθοτρεξάτη ή κυκλοφωσφαμίδη.
- μυοχαλαρωτικά (φάρμακα για τη χαλάρωση των μυών που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων).
- οινόπνευμα, υπνωτικά χάπια και αναισθητικά (φάρμακα που επιτρέπουν σε ασθενείς να υποβληθούν σε χειρουργείο και λοιπές διαδικασίες).
- σκιαγραφικά μέσα ιωδίου (παράγοντες που χρησιμοποιούνται για απεικονιστικές εξετάσεις).
- φάρμακα για την αρθρίτιδα.

**Ίσως χρειαστεί ο γιατρός σας να σας αλλάξει τη δόση και/ή να λάβετε άλλες προφυλάξεις εάν σας χορηγείται κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:**

- φουροσεμίδη, ένα φάρμακο που ανήκει στον τύπο φαρμάκων που είναι γνωστά ως διουρητικά, ή διουρητικά αγκύλης, το οποίο χρησιμοποιείται για να αυξήσει την ποσότητα των ούρων που παράγει ο οργανισμός σας.
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, όπως η κετοκοναζόλη.
- βεραπαμίλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, την ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού ή τη θεραπεία της στηθάγχης.

#### **Λήψη του Spimeo HCT με τροφές και ποτά**

Θα πρέπει να λαμβάνετε το Spimeo HCT με ένα ελαφρύ γεύμα άπαξ ημερησίως, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Δεν θα πρέπει να λαμβάνετε το Spimeo HCT μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

#### **Κύηση**

Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Κανονικά ο γιατρός σας θα σας συστήσει να σταματήσετε να παίρνετε Spimeo HCT πριν μείνετε έγκυος ή αμέσως μόλις το μάθετε και θα σας συστήσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Spimeo HCT. Το Spimeo HCT δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιείται μετά τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

#### **Θηλασμός**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκέφτεστε να ξεκινήσετε θηλασμό. Δεν συνιστάται το Spimeo HCT σε μητέρες που θηλάζουν. Εάν επιθυμείτε να θηλάσετε ο γιατρός σας θα επιλέξει άλλη θεραπεία για σας.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Όπως με πολλά άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης, αυτό το φάρμακο μπορεί να σας κάνει να νιώσετε ζάλη. Εάν αισθανθείτε αυτό το σύμπτωμα, να μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανές.

### **Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Spimeo HCT**

Το Spimeo HCT περιέχει λακτόζη (ζάχαρη του γάλακτος). Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Spimeo HCT περιέχει άμυλο σίτου. Είναι κατάλληλο για ανθρώπους με κοιλιακή νόσο. Οι ασθενείς με αλλεργία σίτου (διαφορετική από την κοιλιακή νόσο) δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

### **3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ SPIMEO HCT**

Πάντοτε να παίρνετε το Spimeo HCT αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης δόση του Spimeo HCT είναι ένα δισκίο την ημέρα. Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με λίγο νερό. Πρέπει να παίρνετε το Spimeo HCT με ένα ελαφρύ γεύμα, μία φορά ημερησίως, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα. Να μην παίρνετε το Spimeo HCT μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, ο γιατρός σας μπορεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής σας πίεσης.

Το Spimeo HCT μπορεί να σας έχει χορηγηθεί διότι η προηγούμενη θεραπεία δεν μείωσε αρκετά την αρτηριακή σας πίεση. Εάν συμβαίνει αυτό, ο γιατρός σας θα σας πει πώς να μεταβείτε από αυτή τη θεραπεία στο Spimeo HCT.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Spimeo HCT από την κανονική**

Εάν κατά λάθος πάρετε παρά πολλά δισκία Spimeo HCT, συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Spimeo HCT**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση αυτού του φαρμάκου, πάρτε το μόλις το θυμηθείτε και μετά πάρτε την επόμενη δόση σας στη συνηθισμένη ώρα. Εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση σας, απλώς πάρτε την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα. **Μην** πάρετε διπλή δόση (δύο δισκία μαζί) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, ακόμη κι εάν αισθάνεστε καλά (εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας).

Άτομα με υψηλή αρτηριακή πίεση συχνά δεν αισθάνονται συμπτώματα. Αρκετοί μπορεί να νιώθουν φυσιολογικά. Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε το φάρμακο αυτό σύμφωνα με τις συμβουλές του γιατρού σας ώστε να έχετε τα καλύτερα αποτελέσματα και να μειώσετε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Τηρείτε τα ραντεβού με το γιατρό σας ακόμα κι αν αισθάνεστε καλά.

**Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.**

#### 4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Spimeo HCT μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Ίσως χρειαστεί να διακόψετε το Spimeo HCT.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Spimeo HCT ήταν:

Συχνές (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 10 ασθενείς):

- Διάρροια

Όπως για κάθε συνδυασμό δύο δραστικών ουσιών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με κάθε μεμονωμένο συστατικό δεν μπορούν να αποκλειστούν.

Αλυσκίρηνη:

Συχνές (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 10 ασθενείς):

- Διάρροια
- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- Υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- Ζάλη

Όχι συχνές (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 100 ασθενείς):

- Δερματικό εξάνθημα (μπορεί επίσης να είναι σημάδι αλλεργικών αντιδράσεων ή αγγειοοίδημα – βλ. «Σπάνιες» ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω)
- Προβλήματα στα νεφρά συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (σοβαρά μειωμένη παραγωγή ούρων)
- Οίδημα στα χέρια, στους αστραγάλους ή στα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (τοξική επιδερμική νεκρόλυση η/και αντιδράσεις του στοματικού βλεννογόνου – κοκκίνισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, απολέπιση του δέρματος, πυρετός)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση

Σπάνιες (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 1.000 ασθενείς):

- Αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία) και αγγειοοίδημα (συμπτώματα στα οποία περιλαμβάνεται δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ή οίδημα στο πρόσωπο, στα χέρια και στα πόδια, στα μάτια, στα χείλη και/ή στη γλώσσα, ζάλη)
- Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα

Υδρογλωροθειαζίδη:

Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς):

- Χαμηλό επίπεδο του καλίου στο αίμα
- Αύξηση των λιπιδίων στο αίμα

Συχνές (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 10 ασθενείς):

- Υψηλό επίπεδο του ουρικού οξέος στο αίμα
- Χαμηλό επίπεδο μαγνησίου στο αίμα
- Χαμηλό επίπεδο νατρίου στο αίμα
- Ζάλη, λιποθυμία σε όρθια στάση
- Μειωμένη όρεξη
- Ναυτία και έμετος
- Εξάνθημα με φαγούρα και άλλοι τύποι εξανθήματος
- Ανικανότητα για την επίτευξη ή τη διατήρηση στύσης

Σπάνιες (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 1.000 ασθενείς):

- Χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (μερικές φορές με αιμορραγία ή μώλωπες κάτω από το δέρμα)
- Υψηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα
- Υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- Επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
- Κακή διάθεση (κατάθλιψη)
- Διαταραχές ύπνου
- Ζάλη
- Πονοκέφαλος
- Αίσθημα μουδιάσματος ή μυρμηκίασης
- Διαταραχή της όρασης
- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- Κοιλιακή δυσφορία
- Δυσκοιλιότητα
- Διάρροια
- Ηπατικές διαταραχές που μπορεί να παρουσιαστεί μαζί με κίτρινο δέρμα και οφθαλμούς
- Αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο
- Σάκχαρο στα ούρα

Πολύ σπάνιες (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 10.000 ασθενείς):

- Πυρετός, πονόλαιμος ή έλκη στο στόμα, πιο συχνές λοιμώξεις (έλλειψη ή χαμηλό επίπεδο λευκοκυττάρων)
- Ωχρο δέρμα, κόπωση, δυσκολία στην αναπνοή, σκουρόχρωμα ούρα (αιμολυτική αναιμία)
- Εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, ζάλη (αντιδράσεις υπερευαισθησίας)
- Σύγχυση, κούραση, μυϊκές συσπάσεις και σπασμοί, γρήγορη αναπνοή (υπογλωραιμική αλκάλωση)
- Δυσκολία στην αναπνοή με πυρετό, βήχα και συριγμό, λαχάνιασμα (αναπνευστική δυσχέρεια συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος)
- Ισχυρός πόνος στο πάνω μέρος της κοιλιάς (παγκρεατίταδα)
- Εξάνθημα στο πρόσωπο, πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκή διαταραχή, πυρετός (ερυθηματώδης λύκος)
- Φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων με συμπτώματα όπως εξάνθημα, ιώδεις-κόκκινες κηλίδες, πυρετός (αγγειίτιδα)
- Σοβαρή δερματοπάθεια που προκαλεί εξάνθημα, ερυθροδερμία, φλύκταινες στα χείλη, τους οφθαλμούς ή το στόμα, απολέπιση δέρματος, πυρετό (τοξική επιδερμική νεκρόλυση)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Αδυναμία
  - Μώλωπες και συχνές λοιμώξεις (απλαστική αναιμία)
  - Μείωση στην όραση ή πόνος στα μάτια σας, λόγω της υψηλής πίεσης (πιθανά συμπτώματα του οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας)
  - Σοβαρή δερματική νόσος που προκαλεί εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα, απολέπιση του δέρματος, πυρετός (πολύμορφο ερύθημα)
  - Μυϊκός σπασμός
  - Σοβαρά μειωμένη παραγωγή ούρων (πιθανά σημεία νεφρικής διαταραχής ή νεφρικής ανεπάρκειας), αδυναμία (εξασθένιση)
  - Πυρετός
- SpimeoSpimeo

## 5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ SPIMEO HCT

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φτάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Spimeo HCT μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

## 6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### Τι περιέχει το Spimeo HCT

- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 150 mg/12,5 mg Spimeo HCT περιέχει 150 mg αλισκιρένης (ως ημιφουμαρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης. Τα άλλα συστατικά είναι: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη, λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο σίτου, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό, πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο, τάλκης, υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171).
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 150 mg/25 mg Spimeo HCT περιέχει 150 mg αλισκιρένης (ως ημιφουμαρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης. Τα άλλα συστατικά είναι: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη, λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο σίτου, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό, πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο, τάλκης, υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 300 mg/12,5 mg Spimeo HCT περιέχει 300 mg αλισκιρένης (ως ημιφουμαρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης. Τα άλλα συστατικά είναι: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη, λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο σίτου, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό, πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο, τάλκης, υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172).
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 300 mg/25 mg Spimeo HCT περιέχει 300 mg αλισκιρένης (ως ημιφουμαρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης. Τα άλλα συστατικά είναι: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη, λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο σίτου, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό, πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο, τάλκης, υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).

### Εμφάνιση του Spimeo HCT και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 150 mg/12,5 mg Spimeo HCT είναι λευκά, ωσειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εντυπωμένα τα αρχικά «LCI» στη μία πλευρά και «NVR» στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 150 mg/25 mg Spimeo HCT είναι υποκίτρινα, ωσειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εντυπωμένα τα αρχικά «CLL» στη μία πλευρά και «NVR» στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 300 mg/12,5 mg Spimeo HCT είναι βιολετί-λευκά, ωσειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εντυπωμένα τα αρχικά «CVI» στη μία πλευρά και «NVR» στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 300 mg/25 mg Spimeo HCT είναι ανοικτό κίτρινο, ωσειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εντυπωμένα τα αρχικά «CVV» στη μία πλευρά και «NVR» στην άλλη.



Το Spimeo HCT διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ή 98 δισκία. Οι συσκευασίες που περιέχουν 90 (3x30), 98 (2x49) ή 280 (20x14) δισκία είναι πολλαπλές συσκευασίες.

Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευασίες ή όλες οι περιεκτικότητες στη χώρα σας.

#### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Ηνωμένο Βασίλειο

#### **Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

#### **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

#### **Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

#### **España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

#### **Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>