

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: Cada comprimido contiene 25 mg de lactosa monohidrato y 24,5 mg de almidón de trigo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, ovalado, biconvexo, de color blanco, marcado con "LCI" en una cara y "NVR" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

Sprimeo HCT está indicado en pacientes en los cuales la presión arterial no está adecuadamente controlada con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia.

Sprimeo HCT está indicado como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con aliskiren e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, con el mismo nivel de dosis que en la combinación.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de Sprimeo HCT es un comprimido al día. Sprimeo HCT debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Junto con Sprimeo HCT no se debe tomar zumo de pomelo.

El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas.

Posología en pacientes no controlados adecuadamente con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia

Antes de cambiar a la combinación fija puede ser recomendable ajustar la dosis individual de cada uno de los dos componentes. Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

Sprimeo HCT 150 mg /12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con sólo 150 mg de aliskiren o 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Si la presión arterial permanece sin controlar tras 2-4 semanas de tratamiento, la dosis puede ajustarse hasta un máximo de 300 mg/25 mg de Sprimeo HCT al día. La dosis puede individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

Posología en la terapia de sustitución

Por comodidad, los pacientes que reciben aliskiren e hidroclorotiazida en comprimidos por separado pueden cambiarse a un comprimido con la combinación fija de Sprimeo HCT que contenga las mismas dosis de los componentes.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, la administración de Sprimeo HCT está contraindicada en pacientes con anuria y en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). El uso concomitante de Sprimeo HCT con antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de inicio en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2). Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

La dosis de inicio recomendada de aliskiren en pacientes de edad avanzada es 150 mg. Al aumentar la dosis hasta 300 mg no se observa una reducción adicional de la presión arterial clínicamente significativa en la mayoría de pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

Sprimeo HCT no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1), o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Anuria.
- Insuficiencia renal grave (TFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la glicoproteína P (gpP), y otros inhibidores potentes de la gpP (p.ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) se han notificado en individuos susceptibles, especialmente si se combinan medicamentos que afectan a este sistema (ver sección 5.1). Por ello no se recomienda el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de aliskiren con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA II).

El uso de aliskiren en combinación con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3).

Insuficiencia cardiaca

Aliskiren debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA)). Sprimeo HCT debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca debido a la escasez de datos sobre eficacia clínica y seguridad.

Angioedema

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) en pacientes tratados con aliskiren.

Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos siguieron al uso de otros medicamentos que pueden causar angioedema, incluyendo antagonistas del SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina) (ver sección 4.8).

Los pacientes con antecedentes de angioedema puede presentar un aumento del riesgo de sufrir un angioedema durante el tratamiento con aliskiren (ver secciones 4.3 y 4.8). Por ello se recomienda precaución cuando se prescriba aliskiren a pacientes con antecedentes de angioedema y dichos pacientes se monitorizarán estrechamente durante el tratamiento (ver sección 4.8), especialmente al inicio del tratamiento.

Si aparece angioedema, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con Sprimeo HCT e instaurar una monitorización y tratamiento adecuados hasta obtener la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. Cuando haya una afectación de la lengua, glotis o laringe debe administrarse adrenalina. Además, deben proporcionarse las medidas oportunas para mantener la permeabilidad de las vías aéreas.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

En pacientes con depleción de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis altas de diuréticos, puede ocurrir una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT solamente debe utilizarse tras corregir cualquier depleción de sodio y/o volumen preexistentes.

Desequilibrio electrolítico

El tratamiento con Sprimeo HCT solo debe iniciarse tras corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerrenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT hasta corregir de forma estable el balance de potasio. Aunque con el uso de diuréticos tiazídicos puede desarrollarse una hipopotasemia, el tratamiento concomitante con aliskiren puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, pacientes que presentan una diuresis enérgica, pacientes con una inadecuada ingesta de electrolitos por vía oral y pacientes que reciben una terapia concomitante con corticosteroides o hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secciones 4.5 y 4.8).

En cambio, durante la experiencia post-comercialización con aliskiren se han observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden exacerbarse con el uso concomitante de otros agentes que actúan sobre el SRAA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINES). De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. El uso concomitante de aliskiren e IECAs o ARA II está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4,3, 4.5 y 4.8).

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el tratamiento con Sprimeo HCT se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la hiponatremia.

No hay evidencia de que Sprimeo HCT reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros es generalmente leve y normalmente no requiere tratamiento.

Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio y pueden causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparatidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando Sprimeo HCT se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero incluyendo potasio, creatinina y ácido úrico. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave o anuria (ver sección 4.3).

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG \geq 30 ml/min/1,73 m²).

No hay experiencia respecto a la administración de Sprimeo HCT en pacientes que han sido recientemente sometidos a un trasplante renal.

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, debe tenerse precaución cuando se administra aliskiren en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática, diabetes mellitus o enfermedad renal. El uso concomitante de aliskiren con IECAs o ARA II está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²). Se ha notificado insuficiencia renal aguda, reversible tras interrumpir el tratamiento, en pacientes de riesgo que recibieron aliskiren durante la experiencia post-comercialización. En el caso que aparezca algún signo de insuficiencia renal debe interrumpirse inmediatamente la administración de aliskiren.

Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con función hepática deteriorada o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de los líquidos o del balance electrolítico pueden desencadenar un coma hepático. No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre el uso de Sprimeo HCT en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido al componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2).

No hay experiencia clínica con Sprimeo HCT en pacientes con insuficiencia hepática.

Inhibidores moderados de la gpP

La administración concomitante de 300 mg de aliskiren con 200 mg de ketoconazol o 240 mg de verapamilo dio lugar a un aumento del 76% o 97%, respectivamente, de la AUC de aliskiren. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con inhibidores moderados de la gpP tales como ketoconazol o verapamilo (ver sección 4.5).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Estenosis de la arteria renal e hipertensión renovascular

No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados sobre el uso de Sprimeo HCT en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con riñón único. Sin embargo, como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal, incluyendo fallo renal agudo, cuando estos pacientes con estenosis de la arteria renal son tratados con aliskiren. Por tanto, se tendrá precaución con estos pacientes. Si se produce insuficiencia renal, debe interrumpirse el tratamiento.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerbaban o activaban el lupus eritematoso sistémico.

Efectos metabólicos y endocrinos

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. El uso concomitante de Sprimeo HCT con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (ver sección 4.3).

Debido al componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática (ver sección 4.3). La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparatidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento con Sprimeo HCT aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Glaucoma agudo de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a semanas del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

General

En el caso de diarrea grave y persistente, debe interrumpirse el tratamiento con Sprimeo HCT.

Como cualquier otro agente antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes, si bien son más probables en pacientes con alergia y asma.

Excipientes

Sprimeo HCT contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sprimeo HCT contiene almidón de trigo. Es adecuado para personas con enfermedad celíaca. Los pacientes con alergia al trigo (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información sobre las interacciones de Sprimeo HCT

Medicamentos que modifican los niveles séricos de potasio: El efecto depletor de potasio de hidroclorotiazida está atenuado por el efecto ahorrador de potasio de aliskiren. Sin embargo, sería de esperar que este efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico fuese potenciado por otros medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (p. ej. otros diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), amfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico). En cambio, el uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero: Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico cuando Sprimeo HCT se administra con medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero (p. ej. glucósidos digitálicos, antiarrítmicos).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), ácido acetilsalicílico, y AINEs no selectivos: Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. Los AINEs también pueden debilitar la actividad diurética y antihipertensiva de la hidroclorotiazida.

En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren y hidroclorotiazida administrados concomitantemente con AINEs puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por ello, se requiere precaución al administrar Sprimeo HCT con un AINE, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Otros agentes antihipertensivos: El efecto antihipertensivo de Sprimeo HCT puede aumentar con el uso concomitante de otros agentes antihipertensivos.

Información adicional sobre las interacciones de aliskiren

La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

En ensayos clínicos de farmacocinética con aliskiren se han estudiado los siguientes compuestos: acenocumarol, atenolol, celecoxib fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, isosorbida-5-mononitrato, digoxina, metformina, amlodipino, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. No se han identificado interacciones clínicamente relevantes. Como resultado, no es necesario un ajuste de dosis de aliskiren o de estos medicamentos administrados concomitantemente.

Interacciones con la glicoproteína P: En estudios preclínicos se ha observado que el MDR1/Mdr1a/1b (gpP) es el mayor sistema de eflujo relacionado con la absorción intestinal y la excreción biliar de aliskiren. Rifampicina, un inductor de la gpP, en un ensayo clínico redujo la biodisponibilidad de aliskiren en aproximadamente un 50%. Otros inductores de la gpP (hierba de San Juan o Hipérico) podrían disminuir la biodisponibilidad de aliskiren. Si bien esto no ha sido investigado con respecto a aliskiren, es conocido que la gpP también controla la recaptación tisular de una variedad de sustratos y que los inhibidores de la gpP pueden aumentar los cocientes entre las concentraciones tisulares y plasmáticas. Por ello, los inhibidores de la gpP pueden aumentar más los niveles tisulares que los niveles plasmáticos. El potencial de interacciones farmacológicas en el lugar de unión a la gpP probablemente dependerá del grado de inhibición de este transportador.

Inhibidores potentes de la gpP: Un ensayo de interacción de fármacos a dosis única en voluntarios sanos, mostró que ciclosporina (200 y 600 mg) aumenta la C_{max} de 75 mg de aliskiren 2,5 veces, aproximadamente, y la AUC 5 veces, aproximadamente. El aumento puede ser mayor con dosis más altas de aliskiren. En sujetos sanos, itraconazol (100 mg) aumentó el AUC y C_{max} de aliskiren (150 mg) 6,5 veces y 5,8 veces, respectivamente. Por ello, está contraindicado el uso concomitante de aliskiren e inhibidores potentes de la gpP (ver sección 4.3).

Inhibidores moderados de la gpP: La administración concomitante de ketoconazol (200 mg) o verapamilo (240 mg) con aliskiren (300 mg) provocó un aumento del 76% o 97%, respectivamente, de la AUC de aliskiren. Es de esperar que el cambio en los niveles plasmáticos de aliskiren en presencia de ketoconazol o verapamilo esté dentro del rango que se alcanzaría si se doblara la dosis de aliskiren. En ensayos clínicos controlados se demostró que dosis de aliskiren de hasta 600 mg, lo que corresponde al doble de la dosis máxima recomendada en terapéutica, son bien toleradas. Estudios preclínicos indican que la administración concomitante de aliskiren y ketoconazol potencia la absorción gastrointestinal de aliskiren y disminuye su excreción biliar. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con ketoconazol, verapamilo u otros inhibidores moderados de la gpP (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

Sustratos de la gpP o inhibidores débiles: No se han observado interacciones importantes con atenolol, digoxina, amlodipino o cimetidina. Cuando se administró con atorvastatina (80 mg), el AUC de aliskiren (300 mg) en estado estacionario y la C_{max} aumentaron en un 50%.

Inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP): Estudios preclínicos indican que aliskiren podría ser un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos. Por ello, existe un potencial de interacciones entre los inhibidores de los OATP y aliskiren cuando se administran concomitantemente (ver interacción con el zumo de pomelo).

Zumo de pomelo: La administración de zumo de pomelo con aliskiren dio lugar a una disminución en la AUC y la C_{max} de aliskiren. La administración concomitante con 150 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 61% en la AUC de aliskiren y la administración concomitante con 300 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 38% en la AUC de aliskiren. Esta disminución probablemente se deba a una inhibición de la recaptación de aliskiren mediada por el polipéptido transportador de aniones orgánicos en el tracto intestinal por parte del zumo de pomelo. Por ello, debido al riesgo de un fallo terapéutico, el zumo de pomelo no debe tomarse junto con Sprimeo HCT.

Furosemida: Cuando aliskiren se administró concomitantemente con furosemida, se redujo el AUC y la C_{max} de furosemida en un 28% y un 49%, respectivamente. Por ello se recomienda que se monitoricen los efectos de furosemida cuando se inicia o se modifica el tratamiento para evitar la posible utilización subóptima en casos de hipervolemia.

Warfarina: No se han evaluado los efectos de aliskiren sobre la farmacocinética de warfarina.

Interacción con alimentos: Se ha demostrado que las comidas con un alto contenido en grasa reducen la absorción de aliskiren de forma significativa.

Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se administran concomitantemente:

Litio: Las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, por ello puede incrementarse el riesgo de toxicidad por litio con hidroclorotiazida. No se recomienda la administración concomitante de litio e hidroclorotiazida. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes: Debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir *torsades de pointes*, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.

Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio: El efecto hiponatémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.

Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina): La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.

Digoxina u otros glucósidos digitálicos: La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos adversos, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos.

Vitamina D y sales de calcio: La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

Agentes antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales): Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético (ver sección 4.4). Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

Betabloqueantes y diazóxido: El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota: Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica: La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (p. ej. atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.

Amantadina: Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.

Resinas de intercambio iónico: La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.

Agentes citotóxicos: Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida y metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocuránina): Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes del músculo esquelético tales como los derivados del curare.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.

Metildopa: Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Contrastes yodados: En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de aliskiren en mujeres embarazadas. Aliskiren no fue teratogénico en ratas o conejos (ver sección 5.3). Otras sustancias que actúan directamente sobre el SRAA se han asociado con graves malformaciones fetales y letalidad neonatal cuando se han utilizado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar un edema gestacional, una hipertensión gestacional o una pre-eclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y hipoperfusión placentaria, sin que haya un efecto beneficioso en el desarrollo de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar una hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en casos raros en los que no puede utilizarse otro tratamiento.

No se han realizado ensayos clínicos específicos con esta asociación, por ello Sprimeo HCT no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo o en mujeres que planeen quedarse embarazadas y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3). Con antelación a la planificación de un embarazo, debe efectuarse un cambio a un tratamiento alternativo adecuado. Si se detecta un embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT lo antes posible.

Lactancia

Se desconoce si aliskiren se excreta en la leche materna. Aliskiren se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia.

La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de Sprimeo HCT durante la lactancia. Si Sprimeo HCT se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es improbable que Sprimeo HCT afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareo o fatiga asociados al tratamiento con antihipertensivos.

4.8 Reacciones adversas

Combinación de aliskiren/hidroclorotiazida

La seguridad de Sprimeo HCT se ha evaluado en 9 ensayos clínicos con más de 3.900 pacientes, que incluyeron más de 700 tratados durante más de 6 meses, y 190 durante más de 1 año. La incidencia de reacciones adversas no se asoció con el sexo, edad, índice de masa corporal, raza u origen étnico. El tratamiento con Sprimeo HCT a dosis de hasta 300 mg/25 mg tuvo una incidencia global de reacciones adversas similar a placebo. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la discontinuación del tratamiento. La reacción adversa más frecuente observada con Sprimeo HCT es la diarrea. Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales de Sprimeo HCT (aliskiren y hidroclorotiazida) y descritas en los párrafos respectivos de cada componente individual pueden ocurrir con Sprimeo HCT.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| |
|--------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales |
|--------------------------------------|

| |
|--|
| Frecuentes: Diarrea |
|--|

Diarrea: La diarrea es una reacción adversa de aliskiren relacionada con la dosis. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de diarrea en los pacientes tratados con Sprimeo HCT fue un 1,3% en comparación a un 1,4% para los pacientes tratados con aliskiren o un 1,9% para los tratados con hidroclorotiazida.

Niveles séricos de potasio: En un amplio ensayo clínico controlado con placebo muchos pacientes experimentaron un efecto aproximado al equilibrio entre los efectos opuestos de aliskiren (150 mg o 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) sobre el potasio sérico. En otros pacientes, pudo prevalecer un efecto o el otro. En pacientes a riesgo debe realizarse determinaciones periódicas del potasio sérico a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico (ver secciones 4.4 y 4.5).

Información adicional sobre los componentes individuales

Otras reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales pueden producirse con Sprimeo HCT a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Aliskiren

El tratamiento con aliskiren a dosis de hasta 300 mg dio lugar a una incidencia global de reacciones adversas similar a la de placebo. Las reacciones adversas fueron en general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas de aliskiren utilizando la misma convención de frecuencias que la descrita anteriormente para la combinación a dosis fija.

| | |
|--|---|
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuentes: | Mareo |
| Trastornos vasculares | |
| Poco frecuentes: | Hipotensión |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes: | Diarrea |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Raras: | Reacciones de hipersensibilidad |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Poco frecuentes: | Erupción, reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) que incluyen necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacciones en la mucosa bucal |
| Raras: | Angioedema |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Frecuentes: | Artralgia |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Poco frecuentes: | Insuficiencia renal aguda, deterioro de la función renal |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Poco frecuentes: | Edema periférico |
| Exploraciones complementarias | |
| Frecuentes: | Hiperpotasemia |
| Raras: | Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito |
| Raras: | Aumento de la creatinina en sangre |

Se han notificado casos de angioedema y reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con aliskiren. En ensayos clínicos controlados, raramente se notificaron casos de angioedema y reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con aliskiren, con una incidencia comparable a la registrada con el tratamiento con placebo o comparadores.

También se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) durante la experiencia post-comercialización. Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos estuvieron asociados con la administración de otros medicamentos conocidos por causar angioedema, incluyendo los antagonistas del SRAA (inhibidores de la ECA y ARA II).

También se han notificado reacciones de hipersensibilidad durante la experiencia post-comercialización.

Si aparecen signos que sugieran una reacción de hipersensibilidad/angioedema (en particular dificultades en la respiración o al tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua, mareo), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico (ver sección 4.4).

Se ha notificado artralgia durante la experiencia post-comercialización. En algunos casos esto ha ocurrido como parte de una reacción de hipersensibilidad.

Hemoglobina y hematocrito: Se han observado pequeños descensos en los valores de hemoglobina y hematocrito (descensos medios de aproximadamente 0,05 mmol/l y 0,16 en el porcentaje de volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a una anemia. Este efecto también se observa con otros agentes que actúan sobre el sistema renina angiotensina, como IECA y ARA II.

Niveles séricos de potasio: Con aliskiren se ha observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden ser exacerbados por el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el SRAA o por los AINEs. De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

En la experiencia post-comercialización, se ha notificado disfunción renal y casos de insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ver sección 4.4). También ha habido notificaciones de edema periférico, aumento de la creatinina en sangre y reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) que incluyen necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacciones en la mucosa bucal.

Medicamento con autorización suspendida

Hydrochlorothiazida

La hidroclorotiazida ha sido ampliamente prescrita durante muchos años, con frecuencia a dosis más altas de las contenidas en Sprimeo HCT. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados solo con diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida:

| | |
|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Raras: | Trombocitopenia, a veces con púrpura |
| Muy raras: | Agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, leucopenia |
| Frecuencia no conocida: | Anemia aplásica |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Muy raras: | Hipersensibilidad |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Muy frecuentes: | Hipopotasemia |
| Frecuentes: | Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia |
| Raras: | Hipercalcemia, hiperglucemia, empeoramiento del estado metabólico diabético |
| Muy raras: | Alcalosis hipoclorémica |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Raras: | Depresión, alteraciones del sueño |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Raras: | Mareo, dolor de cabeza, parestesia |
| Trastornos oculares | |
| Raras: | Deterioro visual |
| Frecuencia no conocida: | Glaucoma agudo de ángulo cerrado |
| Trastornos cardíacos | |
| Raras: | Arritmias cardíacas |
| Trastornos vasculares | |
| Frecuentes: | Hipotensión ortostática |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Muy raras: | Distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar) |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes: | Disminución del apetito, náuseas leves y vómitos |
| Raras: | Malestar abdominal, estreñimiento, diarrea |
| Muy raras: | Pancreatitis |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Raras: | Colestasis intrahepática, ictericia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Frecuentes: | Urticaria y otras formas de erupción |
| Raras: | Reacciones de fotosensibilidad |
| Muy raras: | Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrotizante y necrolisis epidérmica tóxica |
| Frecuencia no conocida: | Eritema multiforme |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Frecuencia no conocida: | Espasmos musculares |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Frecuencia no conocida: | Disfunción renal, insuficiencia renal aguda |

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Impotencia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Astenia, fiebre

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Aumentos del colesterol y triglicéridos

Raras: Glucosuria

4.9 Sobredosis

No se dispone de información sobre el tratamiento de una sobredosis con Sprimeo HCT. La manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren.

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardíaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos. Si se produce hipotensión sintomática, se debe iniciar un tratamiento de soporte.

En un ensayo realizado en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD) que recibían hemodiálisis, el aclaramiento de aliskiren por diálisis fue bajo (< 2% del aclaramiento oral). Por ello la diálisis no es adecuada para tratar una sobreexposición a aliskiren.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de un inhibidor de la renina (aliskiren) con diuréticos (hidroclorotiazida), código ATC C09XA52

Sprimeo HCT combina dos compuestos antihipertensivos para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial. Aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias con un mecanismo de acción complementario proporciona un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes por separado.

Aliskiren

Aliskiren es un inhibidor directo, selectivo y potente de la renina humana, de naturaleza no peptídica y activo por vía oral.

Mediante la inhibición del enzima renina, aliskiren inhibe el SRAA en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo, por consiguiente, los niveles de angiotensina I y angiotensina II. A diferencia de otros inhibidores del SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)) que causan un aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática (ARP), el tratamiento con aliskiren disminuye la ARP en pacientes hipertensos en aproximadamente un 50-80%. Se observaron reducciones similares con aliskiren en combinación con otros agentes antihipertensivos. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de los efectos sobre ARP.

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de aliskiren a dosis de 150 mg y 300 mg produjo una reducción dosis-dependiente en la presión arterial sistólica y diastólica, que se mantenía durante todo el intervalo de administración de 24 horas (manteniendo el beneficio hasta la mañana siguiente) con un índice T/P medio (*peak to trough ratio*) para la respuesta diastólica de hasta el 98% para la dosis de 300 mg. Tras 2 semanas de tratamiento se alcanzó el 85-90% del máximo efecto hipotensor. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento de larga duración (12 meses) y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal y origen étnico.

Se dispone de estudios de tratamientos de combinación de aliskiren añadido al diurético hidroclorotiazida, el antagonista de los canales del calcio amlodipino y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron eficaces y bien toleradas.

La eficacia y seguridad del tratamiento basado en aliskiren se compararon con el tratamiento basado en ramipril en un ensayo clínico de no inferioridad de 9 meses en 901 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) con hipertensión esencial sistólica. Aliskiren a dosis de 150 mg o 300 mg al día o ramipril a dosis de 5 mg o 10 mg al día fueron administrados durante 36 semanas con la adición opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) en la semana 12, y amlodipino (5 mg o 10 mg) en la semana 22. Durante el periodo de 12 semanas, la monoterapia con aliskiren disminuyó la presión arterial sistólica/diastólica en 14,0/5,1 mmHg, en comparación con 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coherente con la no inferioridad de aliskiren respecto a ramipril en las dosis seleccionadas, y las diferencias en la presión arterial sistólica y diastólica fueron estadísticamente significativas. La tolerabilidad fue comparable en los dos brazos de tratamiento, sin embargo en el régimen con ramipril se notificó tos más a menudo que en el régimen con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mientras que la diarrea fue más frecuente en el régimen con aliskiren que en el régimen con ramipril (6,6% vs. 5,0%).

En un ensayo clínico de 8 semanas en 754 pacientes hipertensos de edad avanzada (≥ 65 años) y de edad muy avanzada (30% ≥ 75 años) aliskiren a dosis de 75 mg, 150 mg y 300 mg produjo una reducción superior estadísticamente significativa en la presión arterial (sistólica y diastólica) cuando se comparó con placebo. No se detectó un efecto reductor adicional sobre la presión arterial con 300 mg de aliskiren en comparación con 150 mg de aliskiren. Las tres dosis fueron bien toleradas en pacientes de edad avanzada y en pacientes de edad muy avanzada.

No se han registrado casos de hipotensión tras la primera dosis ni tampoco efectos sobre la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados en ensayos clínicos controlados. Tras la interrupción del tratamiento, las cifras de presión arterial revirtieron gradualmente al valor inicial al cabo de varias semanas, sin evidencia de efecto rebote en la presión arterial ni en la ARP.

En un ensayo clínico de 36 semanas que involucró a 820 pacientes con disfunción ventricular izquierda isquémica, no se detectaron cambios en el remodelado ventricular evaluado mediante el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo con aliskiren en comparación con placebo añadido al tratamiento de base.

Las tasas combinadas de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco recurrente, ictus y muerte súbita resucitada fueron similares en el grupo con aliskiren y en el grupo con placebo. Sin embargo, en los pacientes que recibían aliskiren hubo una tasa significativamente mayor de hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal en comparación con el grupo con placebo.

Aliskiren ha sido evaluado respecto al beneficio cardiovascular y/o renal en un ensayo clínico randomizado, controlado con placebo, doble ciego en 8.606 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica (evidenciada por una proteinuria y/o TFG < 60 ml/min/1,73 m²) con o sin enfermedad cardiovascular. En la mayoría de pacientes la presión arterial estaba bien controlada a nivel basal. La variable principal fue una combinación de complicaciones cardiovasculares y renales.

En este ensayo, 300 mg de aliskiren se compararon con placebo cuando se añadieron al tratamiento estándar que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina. El ensayo clínico fue interrumpido prematuramente porque era poco probable que los participantes se beneficiaran de la administración de aliskiren. Los resultados preliminares del ensayo indicaron una tasa de riesgo para la variable principal de 1,09 a favor del grupo con placebo (Intervalo de confianza al 95%: 0,97; 1,22; valor de p de 2-colas p=0,17). Además, se observó un aumento de la incidencia de resultados adversos graves con aliskiren en comparación con placebo para complicaciones renales (4,7% frente al 3,3%), hiperpotasemia (36,9% frente al 27,1%), hipotensión (18,4% frente al 14,6%) e ictus (2,7% frente al 2,0%). El aumento de la incidencia de ictus no fatal fue mayor en pacientes con insuficiencia renal.

Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na^+Cl^- , compitiendo por el lugar del Cl^- , por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Aliskiren/hidroclorotiazida

Más de 3.900 pacientes hipertensos recibieron Sprimeo HCT una vez al día en ensayos clínicos.

En pacientes hipertensos, la administración de Sprimeo HCT una vez al día proporcionó reducciones dependientes de la dosis en la presión sistólica y diastólica, que se mantuvieron durante las 24 horas del intervalo de dosificación. El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal u origen étnico. El efecto antihipertensivo de una dosis única de la combinación se mantuvo durante 24 horas. Tras la retirada del tratamiento con aliskiren (aliskiren con o sin hidroclorotiazida añadida), el retorno de la presión arterial al valor basal fue gradual (3-4 semanas) sin evidencias de efecto rebote.

Sprimeo HCT se estudió en un ensayo controlado con placebo que incluyó 2.762 pacientes hipertensos con una presión diastólica ≥ 95 mmHg y < 110 mmHg (valor basal medio de la presión arterial de 153,6/99,2 mmHg). En este estudio, Sprimeo HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones dosis dependientes de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 17,6/11,9 mmHg a 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, en comparación a 7,5/6,9 mmHg con placebo. Las mayores reducciones de la presión arterial con estas dosis de combinación fueron también significativamente mayores que las respectivas dosis de aliskiren e hidroclorotiazida administradas por separado. La combinación de aliskiren e hidroclorotiazida neutralizó el aumento reactivo de ARP causado por hidroclorotiazida.

Cuando se administró en pacientes hipertensos con presión arterial marcadamente elevada (presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg), Sprimeo HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg administrado sin haber sido titulado a partir de la monoterapia mostró unas tasas de control de la presión arterial diastólica/sistólica significativamente mayores ($< 140/90$ mmHg) al compararlas con las de las respectivas monoterapias. En esta población, Sprimeo HCT a dosis de 150 mg/12,5 mg hasta 300 mg/25 mg proporcionó una reducción de la presión sistólica/diastólica dosis dependiente de 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg, las cuales fueron significativamente superiores que las respectivas monoterapias. La seguridad de la terapia de combinación fue similar a la de las respectivas monoterapias a pesar de la gravedad de la hipertensión o la presencia o ausencia de riesgo cardiovascular. La hipotensión y las reacciones adversas relacionadas fueron poco frecuentes con el tratamiento de combinación, sin aumento de la incidencia en pacientes de edad avanzada.

En un estudio en 880 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada a un tratamiento con 300 mg de aliskiren, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 15,8/11,0 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 300 mg de aliskiren. En un estudio con 722 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 16,78/10,7 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 25 mg de hidroclorotiazida.

En otro ensayo clínico, la eficacia y seguridad de Sprimeo HCT fue también evaluada en 489 pacientes hipertensos obesos que no respondieron al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida (valor basal de la presión sistólica/diastólica de 149,4/96,8 mmHg). En esta población difícil de tratar, Sprimeo HCT proporcionó a una reducción de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 15,8/11,9 mmHg en comparación con 15,4/11,3 mmHg para irbesartán/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg para amlodipino/hidroclorotiazida y 8,6/7,9 mmHg para la monoterapia con hidroclorotiazida, con similar perfil de seguridad que la monoterapia con hidroclorotiazida.

En un estudio en 183 pacientes randomizados con hipertensión grave (presión arterial diastólica media en posición sentada ≥ 105 y < 120 mmHg), el régimen de tratamiento con aliskiren con la adición opcional de 25 mg de hidroclorotiazida mostró ser seguro y eficaz en la reducción de la presión arterial.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Aliskiren

Absorción

Tras la absorción oral, las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren se alcanzan después de 1-3 horas. La biodisponibilidad absoluta de aliskiren es aproximadamente del 2-3%. Las comidas con un alto contenido en grasa reducen la C_{max} en un 85% y el AUC en un 70%. Tras la administración de una dosis única diaria, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5-7 días; dichas concentraciones son aproximadamente el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución medio en el estado estacionario es de aproximadamente 135 litros, lo que indica que aliskiren se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. La unión de aliskiren a las proteínas plasmáticas es moderada (47-51%) e independiente de la concentración.

Metabolismo y eliminación

La semivida de eliminación es de aproximadamente 40 horas (rango 34-41 horas). Aliskiren se elimina principalmente inalterado con las heces (recuperación de la dosis radioactiva oral = 91%). Se metaboliza aproximadamente el 1,4% de la dosis oral total. El enzima responsable de este metabolismo es el CYP3A4. Aproximadamente el 0,6% de la dosis se recupera en orina tras la administración oral. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático medio es de aproximadamente 9 l/h.

Linealidad

La exposición a aliskiren aumentó ligeramente más que proporcionalmente respecto al incremento en la dosis. Tras la administración de una dosis única en el intervalo de dosis de 75 a 600 mg, la administración subsiguiente de una dosis doble dio como resultado un incremento de $\sim 2,3$ y $2,6$ veces en el AUC y la C_{max} , respectivamente. No se han identificado los mecanismos responsables de la desviación de la proporcionalidad de dosis. Un posible mecanismo es la saturación de los transportadores en el lugar de la absorción o en la vía del aclaramiento hepatobiliar.

Hidroclorotiazida

Absorción

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (t_{\max} de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución

El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Metabolismo y eliminación

La hidroclorotiazida se elimina predominantemente como metabolito inalterado. La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

Aliskiren/hidroclorotiazida

Tras la administración por vía oral de los comprimidos de Sprimeo HCT, las concentraciones plasmáticas medias se alcanzan en 1 hora para aliskiren y en 2,5 horas para hidroclorotiazida.

La velocidad y extensión de la absorción de Sprimeo HCT son equivalentes a la biodisponibilidad de aliskiren e hidroclorotiazida cuando se administran como monoterapias individuales. Para Sprimeo HCT se observó un efecto con los alimentos similar al observado con las monoterapias individuales.

Características en pacientes

Sprimeo HCT ha mostrado ser efectivo como tratamiento antihipertensivo eficaz que se administra una vez al día en pacientes adultos, independientemente del sexo, edad, índice de masa corporal y origen étnico.

La farmacocinética de aliskiren no está significativamente afectada en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada. En consecuencia, no se requiere un ajuste de la dosis inicial de Sprimeo HCT en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave tratados con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

No se requiere un ajuste de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con anuria o insuficiencia renal grave ($\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y el uso concomitante de Sprimeo HCT con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver sección 4.3).

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que recibían hemodiálisis. La administración de una dosis única de 300 mg de aliskiren se asoció a cambios muy pequeños en la farmacocinética de aliskiren (cambio en la C_{max} de menos de 1,2 veces; aumento de la AUC de hasta 1,6 veces) en comparación con individuos sanos como control. El periodo de hemodiálisis no alteró de forma significativa la farmacocinética de aliskiren en pacientes con ESRD. Por ello, si se considera necesaria la administración de aliskiren en pacientes con ESRD que reciben hemodiálisis, en estos pacientes no está justificado ningún ajuste de la dosis. Sin embargo, el uso de aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

No es necesario un ajuste de la dosis inicial de Sprimeo HCT en pacientes de edad avanzada. Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios farmacológicos de seguridad con aliskiren no revelaron ningún efecto adverso sobre la función nerviosa central, respiratoria o cardiovascular. Los hallazgos durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales fueron consistentes con el potencial irritativo local conocido o los efectos farmacológicos esperados de aliskiren. No se detectó potencial carcinogénico de aliskiren en un estudio de 2 años en ratas ni en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos. Se registraron un caso de adenoma de colon y otro de adenocarcinoma de ciego en ratas a dosis de 1.500 mg/kg/día, pero no fueron estadísticamente significativos. Aliskiren estuvo desprovisto de cualquier potencial mutagénico, toxicidad embriofetal o teratogenicidad. La fertilidad, desarrollo prenatal y desarrollo postnatal no estuvieron afectados en ratas.

Las evaluaciones preclínicas para apoyar la administración de hidroclorotiazida en humanos incluyeron estudios de genotoxicidad *in vitro* y estudios de carcinogénesis en roedores. Se dispone de amplios datos clínicos para hidroclorotiazida y éstos se han incluido en las secciones relevantes.

Los hallazgos observados en los estudios de toxicidad de 2 y 13 semanas fueron consistentes con los observados previamente con las respectivas monoterapias de aliskiren e hidroclorotiazida. No se observaron hallazgos nuevos o inesperados con relevancia para la administración en humanos. Durante los estudios de toxicidad de 13 semanas en ratas se observó un aumento de la vacuolización celular de la zona glomerulosa de la glándula adrenal. Este hallazgo se observó en animales tratados con hidroclorotiazida pero no en los que recibieron solamente aliskiren o el vehículo. No hubo evidencia de que este hallazgo se potenciara con la combinación aliskiren/hidroclorotiazida, ya que solo se evidenció un mínimo incremento en la intensidad en todos los animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Lactosa monohidrato
Almidón de trigo
Povidona
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra
Talco

Recubrimiento:

Talco
Hipromelosa
Macrogol
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PA/Alu/PVC - Alu:
Envases unitarios con 7, 14, 28, 30, 50 o 56 comprimidos.
Envases múltiples con 90, 98 o 280 comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
Envases unitarios con 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 comprimidos.
Envases unitarios (blíster unidosis perforado) con 56 x 1 comprimidos.
Envases múltiples con 280 comprimidos.
Envases múltiples (blíster unidosis perforado) con 98 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases o dosis.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/683/001-020

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

23.06.2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Primeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: Cada comprimido contiene 50 mg de lactosa monohidrato y 49 mg de almidón de trigo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, ovalado, biconvexo, de color amarillo pálido, marcado con “CLL” en una cara y “NVR” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

Primeo HCT está indicado en pacientes en los cuales la presión arterial no está adecuadamente controlada con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia.

Primeo HCT está indicado como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con aliskiren e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, con el mismo nivel de dosis que en la combinación.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de Primeo HCT es un comprimido al día. Primeo HCT debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Junto con Primeo HCT no se debe tomar zumo de pomelo.

El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas.

Posología en pacientes no controlados adecuadamente con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia

Antes de cambiar a la combinación fija puede ser recomendable ajustar la dosis individual de cada uno de los dos componentes. Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

Primeo HCT 150 mg /25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con sólo 150 mg de aliskiren o 25 mg de hidroclorotiazida o con Primeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Si la presión arterial permanece sin controlar tras 2-4 semanas de tratamiento, la dosis puede ajustarse hasta un máximo de 300 mg/25 mg de Sprimeo HCT al día. La dosis puede individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

Posología en la terapia de sustitución

Por comodidad, los pacientes que reciben aliskiren e hidroclorotiazida en comprimidos por separado pueden cambiarse a un comprimido con la combinación fija de Sprimeo HCT que contenga las mismas dosis de los componentes.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, la administración de Sprimeo HCT está contraindicada en pacientes con anuria y en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). El uso concomitante de Sprimeo HCT con antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de inicio en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2). Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

La dosis de inicio recomendada de aliskiren en pacientes de edad avanzada es 150 mg. Al aumentar la dosis hasta 300 mg no se observa una reducción adicional de la presión arterial clínicamente significativa en la mayoría de pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

Sprimeo HCT no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1), o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Anuria.
- Insuficiencia renal grave (TFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la glicoproteína P (gpP), y otros inhibidores potentes de la gpP (p.ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) se han notificado en individuos susceptibles, especialmente si se combinan medicamentos que afectan a este sistema (ver sección 5.1). Por ello no se recomienda el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de aliskiren con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA II).

El uso de aliskiren en combinación con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3).

Insuficiencia cardiaca

Aliskiren debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA)). Sprimeo HCT debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca debido a la escasez de datos sobre eficacia clínica y seguridad.

Angioedema

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) en pacientes tratados con aliskiren.

Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos siguieron al uso de otros medicamentos que pueden causar angioedema, incluyendo antagonistas del SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina) (ver sección 4.8).

Los pacientes con antecedentes de angioedema puede presentar un aumento del riesgo de sufrir un angioedema durante el tratamiento con aliskiren (ver secciones 4.3 y 4.8). Por ello se recomienda precaución cuando se prescriba aliskiren a pacientes con antecedentes de angioedema y dichos pacientes se monitorizarán estrechamente durante el tratamiento (ver sección 4.8), especialmente al inicio del tratamiento.

Si aparece angioedema, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con Sprimeo HCT e instaurar una monitorización y tratamiento adecuados hasta obtener la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. Cuando haya una afectación de la lengua, glotis o laringe debe administrarse adrenalina. Además, deben proporcionarse las medidas oportunas para mantener la permeabilidad de las vías aéreas.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

En pacientes con depleción de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis altas de diuréticos, puede ocurrir una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT solamente debe utilizarse tras corregir cualquier depleción de sodio y/o volumen preexistentes.

Desequilibrio electrolítico

El tratamiento con Sprimeo HCT solo debe iniciarse tras corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerrenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT hasta corregir de forma estable el balance de potasio. Aunque con el uso de diuréticos tiazídicos puede desarrollarse una hipopotasemia, el tratamiento concomitante con aliskiren puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, pacientes que presentan una diuresis enérgica, pacientes con una inadecuada ingesta de electrolitos por vía oral y pacientes que reciben una terapia concomitante con corticosteroides o hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secciones 4.5 y 4.8).

En cambio, durante la experiencia post-comercialización con aliskiren se han observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden exacerbarse con el uso concomitante de otros agentes que actúan sobre el SRAA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. El uso concomitante de aliskiren e IECAs o ARA II está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4,3, 4.5 y 4.8).

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el tratamiento con Sprimeo HCT se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la hiponatremia.

No hay evidencia de que Sprimeo HCT reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros es generalmente leve y normalmente no requiere tratamiento.

Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio y pueden causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparatidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando Sprimeo HCT se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero incluyendo potasio, creatinina y ácido úrico. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave o anuria (ver sección 4.3).

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG \geq 30 ml/min/1,73 m²).

No hay experiencia respecto a la administración de Sprimeo HCT en pacientes que han sido recientemente sometidos a un trasplante renal.

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, debe tenerse precaución cuando se administra aliskiren en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática, diabetes mellitus o enfermedad renal. El uso concomitante de aliskiren con IECAs o ARA II está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²). Se ha notificado insuficiencia renal aguda, reversible tras interrumpir el tratamiento, en pacientes de riesgo que recibieron aliskiren durante la experiencia post-comercialización. En el caso que aparezca algún signo de insuficiencia renal debe interrumpirse inmediatamente la administración de aliskiren.

Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con función hepática deteriorada o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de los líquidos o del balance electrolítico pueden desencadenar un coma hepático. No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre el uso de Sprimeo HCT en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido al componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2).

No hay experiencia clínica con Sprimeo HCT en pacientes con insuficiencia hepática.

Inhibidores moderados de la gpP

La administración concomitante de 300 mg de aliskiren con 200 mg de ketoconazol o 240 mg de verapamilo dio lugar a un aumento del 76% o 97%, respectivamente, de la AUC de aliskiren. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con inhibidores moderados de la gpP tales como ketoconazol o verapamilo (ver sección 4.5).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Estenosis de la arteria renal e hipertensión renovascular

No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados sobre el uso de Sprimeo HCT en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con riñón único. Sin embargo, como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal, incluyendo fallo renal agudo, cuando estos pacientes con estenosis de la arteria renal son tratados con aliskiren. Por tanto, se tendrá precaución con estos pacientes. Si se produce insuficiencia renal, debe interrumpirse el tratamiento.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerbaban o activaban el lupus eritematoso sistémico.

Efectos metabólicos y endocrinos

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. El uso concomitante de Sprimeo HCT con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (ver sección 4.3).

Debido al componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática (ver sección 4.3). La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparotidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento con Sprimeo HCT aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Glaucoma agudo de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a semanas del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

General

En el caso de diarrea grave y persistente, debe interrumpirse el tratamiento con Sprimeo HCT.

Como cualquier otro agente antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes, si bien son más probables en pacientes con alergia y asma.

Excipientes

Sprimeo HCT contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sprimeo HCT contiene almidón de trigo. Es adecuado para personas con enfermedad celíaca. Los pacientes con alergia al trigo (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información sobre las interacciones de Sprimeo HCT

Medicamentos que modifican los niveles séricos de potasio: El efecto depletor de potasio de hidroclorotiazida está atenuado por el efecto ahorrador de potasio de aliskiren. Sin embargo, sería de esperar que este efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico fuese potenciado por otros medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (p. ej. otros diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), amfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico). En cambio, el uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero: Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico cuando Sprimeo HCT se administra con medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero (p. ej. glucósidos digitálicos, antiarrítmicos).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), ácido acetilsalicílico, y AINEs no selectivos: Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. Los AINEs también pueden debilitar la actividad diurética y antihipertensiva de la hidroclorotiazida.

En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren y hidroclorotiazida administrados concomitantemente con AINEs puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por ello, se requiere precaución al administrar Sprimeo HCT con un AINE, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Otros agentes antihipertensivos: El efecto antihipertensivo de Sprimeo HCT puede aumentar con el uso concomitante de otros agentes antihipertensivos.

Información adicional sobre las interacciones de aliskiren

La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

En ensayos clínicos de farmacocinética con aliskiren se han estudiado los siguientes compuestos: acenocumarol, atenolol, celecoxib fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, isosorbida-5-mononitrato, digoxina, metformina, amlodipino, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. No se han identificado interacciones clínicamente relevantes. Como resultado, no es necesario un ajuste de dosis de aliskiren o de estos medicamentos administrados concomitantemente.

Interacciones con la glicoproteína P: En estudios preclínicos se ha observado que el MDR1/Mdr1a/1b (gpP) es el mayor sistema de eflujo relacionado con la absorción intestinal y la excreción biliar de aliskiren. Rifampicina, un inductor de la gpP, en un ensayo clínico redujo la biodisponibilidad de aliskiren en aproximadamente un 50%. Otros inductores de la gpP (hierba de San Juan o Hipérico) podrían disminuir la biodisponibilidad de aliskiren. Si bien esto no ha sido investigado con respecto a aliskiren, es conocido que la gpP también controla la recaptación tisular de una variedad de sustratos y que los inhibidores de la gpP pueden aumentar los cocientes entre las concentraciones tisulares y plasmáticas. Por ello, los inhibidores de la gpP pueden aumentar más los niveles tisulares que los niveles plasmáticos. El potencial de interacciones farmacológicas en el lugar de unión a la gpP probablemente dependerá del grado de inhibición de este transportador.

Inhibidores potentes de la gpP: Un ensayo de interacción de fármacos a dosis única en voluntarios sanos, mostró que ciclosporina (200 y 600 mg) aumenta la C_{max} de 75 mg de aliskiren 2,5 veces, aproximadamente, y la AUC 5 veces, aproximadamente. El aumento puede ser mayor con dosis más altas de aliskiren. En sujetos sanos, itraconazol (100 mg) aumentó el AUC y C_{max} de aliskiren (150 mg) 6,5 veces y 5,8 veces, respectivamente. Por ello, está contraindicado el uso concomitante de aliskiren e inhibidores potentes de la gpP (ver sección 4.3).

Inhibidores moderados de la gpP: La administración concomitante de ketoconazol (200 mg) o verapamilo (240 mg) con aliskiren (300 mg) provocó un aumento del 76% o 97%, respectivamente, de la AUC de aliskiren. Es de esperar que el cambio en los niveles plasmáticos de aliskiren en presencia de ketoconazol o verapamilo esté dentro del rango que se alcanzaría si se doblara la dosis de aliskiren. En ensayos clínicos controlados se demostró que dosis de aliskiren de hasta 600 mg, lo que corresponde al doble de la dosis máxima recomendada en terapéutica, son bien toleradas. Estudios preclínicos indican que la administración concomitante de aliskiren y ketoconazol potencia la absorción gastrointestinal de aliskiren y disminuye su excreción biliar. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con ketoconazol, verapamilo u otros inhibidores moderados de la gpP (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

Sustratos de la gpP o inhibidores débiles: No se han observado interacciones importantes con atenolol, digoxina, amlodipino o cimetidina. Cuando se administró con atorvastatina (80 mg), el AUC de aliskiren (300 mg) en estado estacionario y la C_{max} aumentaron en un 50%.

Inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP): Estudios preclínicos indican que aliskiren podría ser un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos. Por ello, existe un potencial de interacciones entre los inhibidores de los OATP y aliskiren cuando se administran concomitantemente (ver interacción con el zumo de pomelo).

Zumo de pomelo: La administración de zumo de pomelo con aliskiren dio lugar a una disminución en la AUC y la C_{max} de aliskiren. La administración concomitante con 150 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 61% en la AUC de aliskiren y la administración concomitante con 300 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 38% en la AUC de aliskiren. Esta disminución probablemente se deba a una inhibición de la recaptación de aliskiren mediada por el polipéptido transportador de aniones orgánicos en el tracto intestinal por parte del zumo de pomelo. Por ello, debido al riesgo de un fallo terapéutico, el zumo de pomelo no debe tomarse junto con Sprimeo HCT.

Furosemida: Cuando aliskiren se administró concomitantemente con furosemida, se redujo el AUC y la C_{max} de furosemida en un 28% y un 49%, respectivamente. Por ello se recomienda que se monitoricen los efectos de furosemida cuando se inicia o se modifica el tratamiento para evitar la posible utilización subóptima en casos de hipervolemia.

Warfarina: No se han evaluado los efectos de aliskiren sobre la farmacocinética de warfarina.

Interacción con alimentos: Se ha demostrado que las comidas con un alto contenido en grasa reducen la absorción de aliskiren de forma significativa.

Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se administran concomitantemente:

Litio: Las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, por ello puede incrementarse el riesgo de toxicidad por litio con hidroclorotiazida. No se recomienda la administración concomitante de litio e hidroclorotiazida. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes: Debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir *torsades de pointes*, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.

Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio: El efecto hiponatémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.

Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina): La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.

Digoxina u otros glucósidos digitálicos: La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos adversos, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos.

Vitamina D y sales de calcio: La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

Agentes antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales): Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético (ver sección 4.4). Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

Betabloqueantes y diazóxido: El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota: Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica: La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (p. ej. atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.

Amantadina: Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.

Resinas de intercambio iónico: La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.

Agentes citotóxicos: Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida y metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocuránina): Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes del músculo esquelético tales como los derivados del curare.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.

Metildopa: Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Contrastes yodados: En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de aliskiren en mujeres embarazadas. Aliskiren no fue teratogénico en ratas o conejos (ver sección 5.3). Otras sustancias que actúan directamente sobre el SRAA se han asociado con graves malformaciones fetales y letalidad neonatal cuando se han utilizado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar un edema gestacional, una hipertensión gestacional o una pre-eclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y hipoperfusión placentaria, sin que haya un efecto beneficioso en el desarrollo de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar una hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en casos raros en los que no puede utilizarse otro tratamiento.

No se han realizado ensayos clínicos específicos con esta asociación, por ello Sprimeo HCT no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo o en mujeres que planeen quedarse embarazadas y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3). Con antelación a la planificación de un embarazo, debe efectuarse un cambio a un tratamiento alternativo adecuado. Si se detecta un embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT lo antes posible.

Lactancia

Se desconoce si aliskiren se excreta en la leche materna. Aliskiren se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia.

La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de Sprimeo HCT durante la lactancia. Si Sprimeo HCT se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es improbable que Sprimeo HCT afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareo o fatiga asociados al tratamiento con antihipertensivos.

4.8 Reacciones adversas

Combinación de aliskiren/hidroclorotiazida

La seguridad de Sprimeo HCT se ha evaluado en 9 ensayos clínicos con más de 3.900 pacientes, que incluyeron más de 700 tratados durante más de 6 meses, y 190 durante más de 1 año. La incidencia de reacciones adversas no se asoció con el sexo, edad, índice de masa corporal, raza u origen étnico. El tratamiento con Sprimeo HCT a dosis de hasta 300 mg/25 mg tuvo una incidencia global de reacciones adversas similar a placebo. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la discontinuación del tratamiento. La reacción adversa más frecuente observada con Sprimeo HCT es la diarrea. Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales de Sprimeo HCT (aliskiren y hidroclorotiazida) y descritas en los párrafos respectivos de cada componente individual pueden ocurrir con Sprimeo HCT.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| |
|--------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales |
|--------------------------------------|

| |
|--|
| Frecuentes: Diarrea |
|--|

Diarrea: La diarrea es una reacción adversa de aliskiren relacionada con la dosis. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de diarrea en los pacientes tratados con Sprimeo HCT fue un 1,3% en comparación a un 1,4% para los pacientes tratados con aliskiren o un 1,9% para los tratados con hidroclorotiazida.

Niveles séricos de potasio: En un amplio ensayo clínico controlado con placebo muchos pacientes experimentaron un efecto aproximado al equilibrio entre los efectos opuestos de aliskiren (150 mg o 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) sobre el potasio sérico. En otros pacientes, pudo prevalecer un efecto o el otro. En pacientes a riesgo debe realizarse determinaciones periódicas del potasio sérico a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico (ver secciones 4.4 y 4.5).

Información adicional sobre los componentes individuales

Otras reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales pueden producirse con Sprimeo HCT a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Aliskiren

El tratamiento con aliskiren a dosis de hasta 300 mg dio lugar a una incidencia global de reacciones adversas similar a la de placebo. Las reacciones adversas fueron en general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas de aliskiren utilizando la misma convención de frecuencias que la descrita anteriormente para la combinación a dosis fija.

| | |
|--|---|
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuentes: | Mareo |
| Trastornos vasculares | |
| Poco frecuentes: | Hipotensión |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes: | Diarrea |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Raras: | Reacciones de hipersensibilidad |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Poco frecuentes: | Erupción, reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) que incluyen necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacciones en la mucosa bucal |
| Raras: | Angioedema |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Frecuentes: | Artralgia |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Poco frecuentes: | Insuficiencia renal aguda, deterioro de la función renal |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Poco frecuentes: | Edema periférico |
| Exploraciones complementarias | |
| Frecuentes: | Hiperpotasemia |
| Raras: | Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito |
| Raras: | Aumento de la creatinina en sangre |

Se han notificado casos de angioedema y reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con aliskiren. En ensayos clínicos controlados, raramente se notificaron casos de angioedema y reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con aliskiren, con una incidencia comparable a la registrada con el tratamiento con placebo o comparadores.

También se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) durante la experiencia post-comercialización. Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos estuvieron asociados con la administración de otros medicamentos conocidos por causar angioedema, incluyendo los antagonistas del SRAA (inhibidores de la ECA y ARA II).

También se han notificado reacciones de hipersensibilidad durante la experiencia post-comercialización.

Si aparecen signos que sugieran una reacción de hipersensibilidad/angioedema (en particular dificultades en la respiración o al tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua, mareo), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico (ver sección 4.4).

Se ha notificado artralgia durante la experiencia post-comercialización. En algunos casos esto ha ocurrido como parte de una reacción de hipersensibilidad.

Hemoglobina y hematocrito: Se han observado pequeños descensos en los valores de hemoglobina y hematocrito (descensos medios de aproximadamente 0,05 mmol/l y 0,16 en el porcentaje de volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a una anemia. Este efecto también se observa con otros agentes que actúan sobre el sistema renina angiotensina, como IECA y ARA II.

Niveles séricos de potasio: Con aliskiren se ha observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden ser exacerbados por el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el SRAA o por los AINEs. De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

En la experiencia post-comercialización, se ha notificado disfunción renal y casos de insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ver sección 4.4). También ha habido notificaciones de edema periférico, aumento de la creatinina en sangre y reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) que incluyen necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacciones en la mucosa bucal.

Medicamento con autorización suspendida

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida ha sido ampliamente prescrita durante muchos años, con frecuencia a dosis más altas de las contenidas en Sprimeo HCT. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados solo con diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida:

| | |
|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Raras: | Trombocitopenia, a veces con púrpura |
| Muy raras: | Agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, leucopenia |
| Frecuencia no conocida: | Anemia aplásica |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Muy raras: | Hipersensibilidad |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Muy frecuentes: | Hipopotasemia |
| Frecuentes: | Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia |
| Raras: | Hipercalcemia, hiperglucemia, empeoramiento del estado metabólico diabético |
| Muy raras: | Alcalosis hipoclorémica |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Raras: | Depresión, alteraciones del sueño |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Raras: | Mareo, dolor de cabeza, parestesia |
| Trastornos oculares | |
| Raras: | Deterioro visual |
| Frecuencia no conocida: | Glaucoma agudo de ángulo cerrado |
| Trastornos cardiacos | |
| Raras: | Arritmias cardíacas |
| Trastornos vasculares | |
| Frecuentes: | Hipotensión ortostática |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Muy raras: | Distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar) |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes: | Disminución del apetito, náuseas leves y vómitos |
| Raras: | Malestar abdominal, estreñimiento, diarrea |
| Muy raras: | Pancreatitis |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Raras: | Colestasis intrahepática, ictericia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Frecuentes: | Urticaria y otras formas de erupción |
| Raras: | Reacciones de fotosensibilidad |
| Muy raras: | Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrotizante y necrolisis epidérmica tóxica |
| Frecuencia no conocida: | Eritema multiforme |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Frecuencia no conocida: | Espasmos musculares |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Frecuencia no conocida: | Disfunción renal, insuficiencia renal aguda |

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Impotencia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Astenia, fiebre

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Aumentos del colesterol y triglicéridos

Raras: Glucosuria

4.9 Sobredosis

No se dispone de información sobre el tratamiento de una sobredosis con Sprimeo HCT. La manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren.

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardíaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos. Si se produce hipotensión sintomática, se debe iniciar un tratamiento de soporte.

En un ensayo realizado en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD) que recibían hemodiálisis, el aclaramiento de aliskiren por diálisis fue bajo (< 2% del aclaramiento oral). Por ello la diálisis no es adecuada para tratar una sobreexposición a aliskiren.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de un inhibidor de la renina (aliskiren) con diuréticos (hidroclorotiazida), código ATC C09XA52

Sprimeo HCT combina dos compuestos antihipertensivos para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial. Aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias con un mecanismo de acción complementario proporciona un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes por separado.

Aliskiren

Aliskiren es un inhibidor directo, selectivo y potente de la renina humana, de naturaleza no peptídica y activo por vía oral.

Mediante la inhibición del enzima renina, aliskiren inhibe el SRAA en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo, por consiguiente, los niveles de angiotensina I y angiotensina II. A diferencia de otros inhibidores del SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)) que causan un aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática (ARP), el tratamiento con aliskiren disminuye la ARP en pacientes hipertensos en aproximadamente un 50-80%. Se observaron reducciones similares con aliskiren en combinación con otros agentes antihipertensivos. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de los efectos sobre ARP.

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de aliskiren a dosis de 150 mg y 300 mg produjo una reducción dosis-dependiente en la presión arterial sistólica y diastólica, que se mantenía durante todo el intervalo de administración de 24 horas (manteniendo el beneficio hasta la mañana siguiente) con un índice T/P medio (*peak to trough ratio*) para la respuesta diastólica de hasta el 98% para la dosis de 300 mg. Tras 2 semanas de tratamiento se alcanzó el 85-90% del máximo efecto hipotensor. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento de larga duración (12 meses) y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal y origen étnico.

Se dispone de estudios de tratamientos de combinación de aliskiren añadido al diurético hidroclorotiazida, el antagonista de los canales del calcio amlodipino y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron eficaces y bien toleradas.

La eficacia y seguridad del tratamiento basado en aliskiren se compararon con el tratamiento basado en ramipril en un ensayo clínico de no inferioridad de 9 meses en 901 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) con hipertensión esencial sistólica. Aliskiren a dosis de 150 mg o 300 mg al día o ramipril a dosis de 5 mg o 10 mg al día fueron administrados durante 36 semanas con la adición opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) en la semana 12, y amlodipino (5 mg o 10 mg) en la semana 22. Durante el periodo de 12 semanas, la monoterapia con aliskiren disminuyó la presión arterial sistólica/diastólica en 14,0/5,1 mmHg, en comparación con 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coherente con la no inferioridad de aliskiren respecto a ramipril en las dosis seleccionadas, y las diferencias en la presión arterial sistólica y diastólica fueron estadísticamente significativas. La tolerabilidad fue comparable en los dos brazos de tratamiento, sin embargo en el régimen con ramipril se notificó tos más a menudo que en el régimen con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mientras que la diarrea fue más frecuente en el régimen con aliskiren que en el régimen con ramipril (6,6% vs. 5,0%).

En un ensayo clínico de 8 semanas en 754 pacientes hipertensos de edad avanzada (≥ 65 años) y de edad muy avanzada (30% ≥ 75 años) aliskiren a dosis de 75 mg, 150 mg y 300 mg produjo una reducción superior estadísticamente significativa en la presión arterial (sistólica y diastólica) cuando se comparó con placebo. No se detectó un efecto reductor adicional sobre la presión arterial con 300 mg de aliskiren en comparación con 150 mg de aliskiren. Las tres dosis fueron bien toleradas en pacientes de edad avanzada y en pacientes de edad muy avanzada.

No se han registrado casos de hipotensión tras la primera dosis ni tampoco efectos sobre la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados en ensayos clínicos controlados. Tras la interrupción del tratamiento, las cifras de presión arterial revirtieron gradualmente al valor inicial al cabo de varias semanas, sin evidencia de efecto rebote en la presión arterial ni en la ARP.

En un ensayo clínico de 36 semanas que involucró a 820 pacientes con disfunción ventricular izquierda isquémica, no se detectaron cambios en el remodelado ventricular evaluado mediante el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo con aliskiren en comparación con placebo añadido al tratamiento de base.

Las tasas combinadas de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco recurrente, ictus y muerte súbita resucitada fueron similares en el grupo con aliskiren y en el grupo con placebo. Sin embargo, en los pacientes que recibían aliskiren hubo una tasa significativamente mayor de hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal en comparación con el grupo con placebo.

Aliskiren ha sido evaluado respecto al beneficio cardiovascular y/o renal en un ensayo clínico randomizado, controlado con placebo, doble ciego en 8.606 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica (evidenciada por una proteinuria y/o TFG < 60 ml/min/1,73 m²) con o sin enfermedad cardiovascular. En la mayoría de pacientes la presión arterial estaba bien controlada a nivel basal. La variable principal fue una combinación de complicaciones cardiovasculares y renales.

En este ensayo, 300 mg de aliskiren se compararon con placebo cuando se añadieron al tratamiento estándar que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina. El ensayo clínico fue interrumpido prematuramente porque era poco probable que los participantes se beneficiaran de la administración de aliskiren. Los resultados preliminares del ensayo indicaron una tasa de riesgo para la variable principal de 1,09 a favor del grupo con placebo (Intervalo de confianza al 95%: 0,97; 1,22; valor de p de 2-colas $p=0,17$). Además, se observó un aumento de la incidencia de resultados adversos graves con aliskiren en comparación con placebo para complicaciones renales (4,7% frente al 3,3%), hiperpotasemia (36,9% frente al 27,1%), hipotensión (18,4% frente al 14,6%) e ictus (2,7% frente al 2,0%). El aumento de la incidencia de ictus no fatal fue mayor en pacientes con insuficiencia renal.

Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na^+Cl^- , compitiendo por el lugar del Cl^- , por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Aliskiren/hidroclorotiazida

Más de 3.900 pacientes hipertensos recibieron Sprimeo HCT una vez al día en ensayos clínicos.

En pacientes hipertensos, la administración de Sprimeo HCT una vez al día proporcionó reducciones dependientes de la dosis en la presión sistólica y diastólica, que se mantuvieron durante las 24 horas del intervalo de dosificación. El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal u origen étnico. El efecto antihipertensivo de una dosis única de la combinación se mantuvo durante 24 horas. Tras la retirada del tratamiento con aliskiren (aliskiren con o sin hidroclorotiazida añadida), el retorno de la presión arterial al valor basal fue gradual (3-4 semanas) sin evidencias de efecto rebote.

Sprimeo HCT se estudió en un ensayo controlado con placebo que incluyó 2.762 pacientes hipertensos con una presión diastólica ≥ 95 mmHg y < 110 mmHg (valor basal medio de la presión arterial de 153,6/99,2 mmHg). En este estudio, Sprimeo HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones dosis dependientes de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 17,6/11,9 mmHg a 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, en comparación a 7,5/6,9 mmHg con placebo. Las mayores reducciones de la presión arterial con estas dosis de combinación fueron también significativamente mayores que las respectivas dosis de aliskiren e hidroclorotiazida administradas por separado. La combinación de aliskiren e hidroclorotiazida neutralizó el aumento reactivo de ARP causado por hidroclorotiazida.

Cuando se administró en pacientes hipertensos con presión arterial marcadamente elevada (presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg), Sprimeo HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg administrado sin haber sido titulado a partir de la monoterapia mostró unas tasas de control de la presión arterial diastólica/sistólica significativamente mayores ($< 140/90$ mmHg) al compararlas con las de las respectivas monoterapias. En esta población, Sprimeo HCT a dosis de 150 mg/12,5 mg hasta 300 mg/25 mg proporcionó una reducción de la presión sistólica/diastólica dosis dependiente de 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg, las cuales fueron significativamente superiores que las respectivas monoterapias. La seguridad de la terapia de combinación fue similar a la de las respectivas monoterapias a pesar de la gravedad de la hipertensión o la presencia o ausencia de riesgo cardiovascular. La hipotensión y las reacciones adversas relacionadas fueron poco frecuentes con el tratamiento de combinación, sin aumento de la incidencia en pacientes de edad avanzada.

En un estudio en 880 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada a un tratamiento con 300 mg de aliskiren, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 15,8/11,0 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 300 mg de aliskiren. En un estudio con 722 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 16,78/10,7 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 25 mg de hidroclorotiazida.

En otro ensayo clínico, la eficacia y seguridad de Sprimeo HCT fue también evaluada en 489 pacientes hipertensos obesos que no respondieron al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida (valor basal de la presión sistólica/diastólica de 149,4/96,8 mmHg). En esta población difícil de tratar, Sprimeo HCT proporcionó a una reducción de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 15,8/11,9 mmHg en comparación con 15,4/11,3 mmHg para irbesartán/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg para amlodipino/hidroclorotiazida y 8,6/7,9 mmHg para la monoterapia con hidroclorotiazida, con similar perfil de seguridad que la monoterapia con hidroclorotiazida.

En un estudio en 183 pacientes randomizados con hipertensión grave (presión arterial diastólica media en posición sentada ≥ 105 y < 120 mmHg), el régimen de tratamiento con aliskiren con la adición opcional de 25 mg de hidroclorotiazida mostró ser seguro y eficaz en la reducción de la presión arterial.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Aliskiren

Absorción

Tras la absorción oral, las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren se alcanzan después de 1-3 horas. La biodisponibilidad absoluta de aliskiren es aproximadamente del 2-3%. Las comidas con un alto contenido en grasa reducen la C_{max} en un 85% y el AUC en un 70%. Tras la administración de una dosis única diaria, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5-7 días; dichas concentraciones son aproximadamente el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución medio en el estado estacionario es de aproximadamente 135 litros, lo que indica que aliskiren se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. La unión de aliskiren a las proteínas plasmáticas es moderada (47-51%) e independiente de la concentración.

Metabolismo y eliminación

La semivida de eliminación es de aproximadamente 40 horas (rango 34-41 horas). Aliskiren se elimina principalmente inalterado con las heces (recuperación de la dosis radioactiva oral = 91%). Se metaboliza aproximadamente el 1,4% de la dosis oral total. El enzima responsable de este metabolismo es el CYP3A4. Aproximadamente el 0,6% de la dosis se recupera en orina tras la administración oral. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático medio es de aproximadamente 9 l/h.

Linealidad

La exposición a aliskiren aumentó ligeramente más que proporcionalmente respecto al incremento en la dosis. Tras la administración de una dosis única en el intervalo de dosis de 75 a 600 mg, la administración subsiguiente de una dosis doble dio como resultado un incremento de ~2,3 y 2,6 veces en el AUC y la C_{max} , respectivamente. No se han identificado los mecanismos responsables de la desviación de la proporcionalidad de dosis. Un posible mecanismo es la saturación de los transportadores en el lugar de la absorción o en la vía del aclaramiento hepatobiliar.

Hidroclorotiazida

Absorción

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (t_{\max} de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución

El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Metabolismo y eliminación

La hidroclorotiazida se elimina predominantemente como metabolito inalterado. La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

Aliskiren/hidroclorotiazida

Tras la administración por vía oral de los comprimidos de Sprimeo HCT, las concentraciones plasmáticas medias se alcanzan en 1 hora para aliskiren y en 2,5 horas para hidroclorotiazida.

La velocidad y extensión de la absorción de Sprimeo HCT son equivalentes a la biodisponibilidad de aliskiren e hidroclorotiazida cuando se administran como monoterapias individuales. Para Sprimeo HCT se observó un efecto con los alimentos similar al observado con las monoterapias individuales.

Características en pacientes

Sprimeo HCT ha mostrado ser efectivo como tratamiento antihipertensivo eficaz que se administra una vez al día en pacientes adultos, independientemente del sexo, edad, índice de masa corporal y origen étnico.

La farmacocinética de aliskiren no está significativamente afectada en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada. En consecuencia, no se requiere un ajuste de la dosis inicial de Sprimeo HCT en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave tratados con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

No se requiere un ajuste de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con anuria o insuficiencia renal grave ($\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y el uso concomitante de Sprimeo HCT con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver sección 4.3).

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que recibían hemodiálisis. La administración de una dosis única de 300 mg de aliskiren se asoció a cambios muy pequeños en la farmacocinética de aliskiren (cambio en la C_{max} de menos de 1,2 veces; aumento de la AUC de hasta 1,6 veces) en comparación con individuos sanos como control. El periodo de hemodiálisis no alteró de forma significativa la farmacocinética de aliskiren en pacientes con ESRD. Por ello, si se considera necesaria la administración de aliskiren en pacientes con ESRD que reciben hemodiálisis, en estos pacientes no está justificado ningún ajuste de la dosis. Sin embargo, el uso de aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

No es necesario un ajuste de la dosis inicial de Sprimeo HCT en pacientes de edad avanzada. Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios farmacológicos de seguridad con aliskiren no revelaron ningún efecto adverso sobre la función nerviosa central, respiratoria o cardiovascular. Los hallazgos durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales fueron consistentes con el potencial irritativo local conocido o los efectos farmacológicos esperados de aliskiren. No se detectó potencial carcinogénico de aliskiren en un estudio de 2 años en ratas ni en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos. Se registraron un caso de adenoma de colon y otro de adenocarcinoma de ciego en ratas a dosis de 1.500 mg/kg/día, pero no fueron estadísticamente significativos. Aliskiren estuvo desprovisto de cualquier potencial mutagénico, toxicidad embriofetal o teratogenicidad. La fertilidad, desarrollo prenatal y desarrollo postnatal no estuvieron afectados en ratas.

Las evaluaciones preclínicas para apoyar la administración de hidroclorotiazida en humanos incluyeron estudios de genotoxicidad *in vitro* y estudios de carcinogénesis en roedores. Se dispone de amplios datos clínicos para hidroclorotiazida y éstos se han incluido en las secciones relevantes.

Los hallazgos observados en los estudios de toxicidad de 2 y 13 semanas fueron consistentes con los observados previamente con las respectivas monoterapias de aliskiren e hidroclorotiazida. No se observaron hallazgos nuevos o inesperados con relevancia para la administración en humanos. Durante los estudios de toxicidad de 13 semanas en ratas se observó un aumento de la vacuolización celular de la zona glomerulosa de la glándula adrenal. Este hallazgo se observó en animales tratados con hidroclorotiazida pero no en los que recibieron solamente aliskiren o el vehículo. No hubo evidencia de que este hallazgo se potenciara con la combinación aliskiren/hidroclorotiazida, ya que solo se evidenció un mínimo incremento en la intensidad en todos los animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Lactosa monohidrato
Almidón de trigo
Povidona
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra
Talco

Recubrimiento:

Talco
Hipromelosa
Macrogol
Dióxido de titanio (E171)
Rojo óxido de hierro (E172)
Amarillo óxido de hierro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PA/Alu/PVC - Alu:

Envases unitarios con 7, 14, 28, 30, 50 o 56 comprimidos.
Envases múltiples con 90, 98 o 280 comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:

Envases unitarios con 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 comprimidos.
Envases unitarios (blíster unidosis perforado) con 56 x 1 comprimidos.
Envases múltiples con 280 comprimidos.
Envases múltiples (blíster unidosis perforado) con 98 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases o dosis.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/683/021-040

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

23.06.2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: Cada comprimido contiene 25 mg de lactosa monohidrato y 24,5 mg de almidón de trigo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, ovalado, biconvexo, de color blanco violáceo, marcado con “CVI” en una cara y “NVR” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

Sprimeo HCT está indicado en pacientes en los cuales la presión arterial no está adecuadamente controlada con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia.

Sprimeo HCT está indicado como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con aliskiren e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, con el mismo nivel de dosis que en la combinación.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de Sprimeo HCT es un comprimido al día. Sprimeo HCT debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Junto con Sprimeo HCT no se debe tomar zumo de pomelo.

El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas.

Posología en pacientes no controlados adecuadamente con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia

Antes de cambiar a la combinación fija puede ser recomendable ajustar la dosis individual de cada uno de los dos componentes. Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

Sprimeo HCT 300 mg /12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con sólo 300 mg de aliskiren o 12,5 mg de hidroclorotiazida o con Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Si la presión arterial permanece sin controlar tras 2-4 semanas de tratamiento, la dosis puede ajustarse hasta un máximo de 300 mg/25 mg de Sprimeo HCT al día. La dosis puede individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

Posología en la terapia de sustitución

Por comodidad, los pacientes que reciben aliskiren e hidroclorotiazida en comprimidos por separado pueden cambiarse a un comprimido con la combinación fija de Sprimeo HCT que contenga las mismas dosis de los componentes.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, la administración de Sprimeo HCT está contraindicada en pacientes con anuria y en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m²). El uso concomitante de Sprimeo HCT con antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de inicio en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2). Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

La dosis de inicio recomendada de aliskiren en pacientes de edad avanzada es 150 mg. Al aumentar la dosis hasta 300 mg no se observa una reducción adicional de la presión arterial clínicamente significativa en la mayoría de pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

Sprimeo HCT no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1), o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Anuria.
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²).
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la glicoproteína P (gpP), y otros inhibidores potentes de la gpP (p.ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) se han notificado en individuos susceptibles, especialmente si se combinan medicamentos que afectan a este sistema (ver sección 5.1). Por ello no se recomienda el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de aliskiren con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA II).

El uso de aliskiren en combinación con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3).

Insuficiencia cardiaca

Aliskiren debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA)). Sprimeo HCT debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca debido a la escasez de datos sobre eficacia clínica y seguridad.

Angioedema

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) en pacientes tratados con aliskiren.

Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos siguieron al uso de otros medicamentos que pueden causar angioedema, incluyendo antagonistas del SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina) (ver sección 4.8).

Los pacientes con antecedentes de angioedema puede presentar un aumento del riesgo de sufrir un angioedema durante el tratamiento con aliskiren (ver secciones 4.3 y 4.8). Por ello se recomienda precaución cuando se prescriba aliskiren a pacientes con antecedentes de angioedema y dichos pacientes se monitorizarán estrechamente durante el tratamiento (ver sección 4.8), especialmente al inicio del tratamiento.

Si aparece angioedema, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con Sprimeo HCT e instaurar una monitorización y tratamiento adecuados hasta obtener la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. Cuando haya una afectación de la lengua, glotis o laringe debe administrarse adrenalina. Además, deben proporcionarse las medidas oportunas para mantener la permeabilidad de las vías aéreas.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

En pacientes con depleción de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis altas de diuréticos, puede ocurrir una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT solamente debe utilizarse tras corregir cualquier depleción de sodio y/o volumen preexistentes.

Desequilibrio electrolítico

El tratamiento con Sprimeo HCT solo debe iniciarse tras corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerrenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT hasta corregir de forma estable el balance de potasio. Aunque con el uso de diuréticos tiazídicos puede desarrollarse una hipopotasemia, el tratamiento concomitante con aliskiren puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, pacientes que presentan una diuresis enérgica, pacientes con una inadecuada ingesta de electrolitos por vía oral y pacientes que reciben una terapia concomitante con corticosteroides o hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secciones 4.5 y 4.8).

En cambio, durante la experiencia post-comercialización con aliskiren se han observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden exacerbarse con el uso concomitante de otros agentes que actúan sobre el SRAA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINES). De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. El uso concomitante de aliskiren e IECAs o ARA II está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4,3, 4.5 y 4.8).

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el tratamiento con Sprimeo HCT se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la hiponatremia.

No hay evidencia de que Sprimeo HCT reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros es generalmente leve y normalmente no requiere tratamiento.

Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio y pueden causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparatidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

Insuficiencia renal y transplante renal

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando Sprimeo HCT se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero incluyendo potasio, creatinina y ácido úrico. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave o anuria (ver sección 4.3).

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG \geq 30 ml/min/1,73 m²).

No hay experiencia respecto a la administración de Sprimeo HCT en pacientes que han sido recientemente sometidos a un transplante renal.

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, debe tenerse precaución cuando se administra aliskiren en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática, diabetes mellitus o enfermedad renal. El uso concomitante de aliskiren con IECAs o ARA II está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²). Se ha notificado insuficiencia renal aguda, reversible tras interrumpir el tratamiento, en pacientes de riesgo que recibieron aliskiren durante la experiencia post-comercialización. En el caso que aparezca algún signo de insuficiencia renal debe interrumpirse inmediatamente la administración de aliskiren.

Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con función hepática deteriorada o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de los líquidos o del balance electrolítico pueden desencadenar un coma hepático. No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre el uso de Sprimeo HCT en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido al componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2).

No hay experiencia clínica con Sprimeo HCT en pacientes con insuficiencia hepática.

Inhibidores moderados de la gpP

La administración concomitante de 300 mg de aliskiren con 200 mg de ketoconazol o 240 mg de verapamilo dio lugar a un aumento del 76% o 97%, respectivamente, de la AUC de aliskiren. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con inhibidores moderados de la gpP tales como ketoconazol o verapamilo (ver sección 4.5).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Estenosis de la arteria renal e hipertensión renovascular

No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados sobre el uso de Sprimeo HCT en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con riñón único. Sin embargo, como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal, incluyendo fallo renal agudo, cuando estos pacientes con estenosis de la arteria renal son tratados con aliskiren. Por tanto, se tendrá precaución con estos pacientes. Si se produce insuficiencia renal, debe interrumpirse el tratamiento.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerbaban o activaban el lupus eritematoso sistémico.

Efectos metabólicos y endocrinos

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. El uso concomitante de Sprimeo HCT con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (ver sección 4.3).

Debido al componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática (ver sección 4.3). La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparotidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento con Sprimeo HCT aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Glaucoma agudo de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a semanas del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

General

En el caso de diarrea grave y persistente, debe interrumpirse el tratamiento con Sprimeo HCT.

Como cualquier otro agente antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes, si bien son más probables en pacientes con alergia y asma.

Excipientes

Sprimeo HCT contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sprimeo HCT contiene almidón de trigo. Es adecuado para personas con enfermedad celíaca. Los pacientes con alergia al trigo (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información sobre las interacciones de Sprimeo HCT

Medicamentos que modifican los niveles séricos de potasio: El efecto depletor de potasio de hidroclorotiazida está atenuado por el efecto ahorrador de potasio de aliskiren. Sin embargo, sería de esperar que este efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico fuese potenciado por otros medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (p. ej. otros diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), amfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico). En cambio, el uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero: Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico cuando Sprimeo HCT se administra con medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero (p. ej. glucósidos digitálicos, antiarrítmicos).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), ácido acetilsalicílico, y AINEs no selectivos: Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. Los AINEs también pueden debilitar la actividad diurética y antihipertensiva de la hidroclorotiazida.

En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren y hidroclorotiazida administrados concomitantemente con AINEs puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por ello, se requiere precaución al administrar Sprimeo HCT con un AINE, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Otros agentes antihipertensivos: El efecto antihipertensivo de Sprimeo HCT puede aumentar con el uso concomitante de otros agentes antihipertensivos.

Información adicional sobre las interacciones de aliskiren

La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

En ensayos clínicos de farmacocinética con aliskiren se han estudiado los siguientes compuestos: acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, isosorbida-5-mononitrato, digoxina, metformina, amlodipino, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. No se han identificado interacciones clínicamente relevantes. Como resultado, no es necesario un ajuste de dosis de aliskiren o de estos medicamentos administrados concomitantemente.

Interacciones con la glicoproteína P: En estudios preclínicos se ha observado que el MDR1/Mdr1a/1b (gpP) es el mayor sistema de eflujo relacionado con la absorción intestinal y la excreción biliar de aliskiren. Rifampicina, un inductor de la gpP, en un ensayo clínico redujo la biodisponibilidad de aliskiren en aproximadamente un 50%. Otros inductores de la gpP (hierba de San Juan o Hipérico) podrían disminuir la biodisponibilidad de aliskiren. Si bien esto no ha sido investigado con respecto a aliskiren, es conocido que la gpP también controla la recaptación tisular de una variedad de sustratos y que los inhibidores de la gpP pueden aumentar los cocientes entre las concentraciones tisulares y plasmáticas. Por ello, los inhibidores de la gpP pueden aumentar más los niveles tisulares que los niveles plasmáticos. El potencial de interacciones farmacológicas en el lugar de unión a la gpP probablemente dependerá del grado de inhibición de este transportador.

Inhibidores potentes de la gpP: Un ensayo de interacción de fármacos a dosis única en voluntarios sanos, mostró que ciclosporina (200 y 600 mg) aumenta la C_{max} de 75 mg de aliskiren 2,5 veces, aproximadamente, y la AUC 5 veces, aproximadamente. El aumento puede ser mayor con dosis más altas de aliskiren. En sujetos sanos, itraconazol (100 mg) aumentó el AUC y C_{max} de aliskiren (150 mg) 6,5 veces y 5,8 veces, respectivamente. Por ello, está contraindicado el uso concomitante de aliskiren e inhibidores potentes de la gpP (ver sección 4.3).

Inhibidores moderados de la gpP: La administración concomitante de ketoconazol (200 mg) o verapamilo (240 mg) con aliskiren (300 mg) provocó un aumento del 76% o 97%, respectivamente, de la AUC de aliskiren. Es de esperar que el cambio en los niveles plasmáticos de aliskiren en presencia de ketoconazol o verapamilo esté dentro del rango que se alcanzaría si se doblara la dosis de aliskiren. En ensayos clínicos controlados se demostró que dosis de aliskiren de hasta 600 mg, lo que corresponde al doble de la dosis máxima recomendada en terapéutica, son bien toleradas. Estudios preclínicos indican que la administración concomitante de aliskiren y ketoconazol potencia la absorción gastrointestinal de aliskiren y disminuye su excreción biliar. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con ketoconazol, verapamilo u otros inhibidores moderados de la gpP (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

Sustratos de la gpP o inhibidores débiles: No se han observado interacciones importantes con atenolol, digoxina, amlodipino o cimetidina. Cuando se administró con atorvastatina (80 mg), el AUC de aliskiren (300 mg) en estado estacionario y la C_{max} aumentaron en un 50%.

Inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP): Estudios preclínicos indican que aliskiren podría ser un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos. Por ello, existe un potencial de interacciones entre los inhibidores de los OATP y aliskiren cuando se administran concomitantemente (ver interacción con el zumo de pomelo).

Zumo de pomelo: La administración de zumo de pomelo con aliskiren dio lugar a una disminución en la AUC y la C_{max} de aliskiren. La administración concomitante con 150 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 61% en la AUC de aliskiren y la administración concomitante con 300 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 38% en la AUC de aliskiren. Esta disminución probablemente se deba a una inhibición de la recaptación de aliskiren mediada por el polipéptido transportador de aniones orgánicos en el tracto intestinal por parte del zumo de pomelo. Por ello, debido al riesgo de un fallo terapéutico, el zumo de pomelo no debe tomarse junto con Sprimeo HCT.

Furosemida: Cuando aliskiren se administró concomitantemente con furosemida, se redujo el AUC y la C_{max} de furosemida en un 28% y un 49%, respectivamente. Por ello se recomienda que se monitoricen los efectos de furosemida cuando se inicia o se modifica el tratamiento para evitar la posible utilización subóptima en casos de hipervolemia.

Warfarina: No se han evaluado los efectos de aliskiren sobre la farmacocinética de warfarina.

Interacción con alimentos: Se ha demostrado que las comidas con un alto contenido en grasa reducen la absorción de aliskiren de forma significativa.

Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se administran concomitantemente:

Litio: Las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, por ello puede incrementarse el riesgo de toxicidad por litio con hidroclorotiazida. No se recomienda la administración concomitante de litio e hidroclorotiazida. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes: Debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir *torsades de pointes*, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.

Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio: El efecto hiponatémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.

Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina): La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.

Digoxina u otros glucósidos digitálicos: La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos adversos, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos.

Vitamina D y sales de calcio: La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

Agentes antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales): Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético (ver sección 4.4). Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

Betabloqueantes y diazóxido: El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota: Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica: La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (p. ej. atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.

Amantadina: Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.

Resinas de intercambio iónico: La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.

Agentes citotóxicos: Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida y metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocuranina): Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes del músculo esquelético tales como los derivados del curare.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.

Metildopa: Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Contrastes yodados: En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de aliskiren en mujeres embarazadas. Aliskiren no fue teratogénico en ratas o conejos (ver sección 5.3). Otras sustancias que actúan directamente sobre el SRAA se han asociado con graves malformaciones fetales y letalidad neonatal cuando se han utilizado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar un edema gestacional, una hipertensión gestacional o una pre-eclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y hipoperfusión placentaria, sin que haya un efecto beneficioso en el desarrollo de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar una hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en casos raros en los que no puede utilizarse otro tratamiento.

No se han realizado ensayos clínicos específicos con esta asociación, por ello Sprimeo HCT no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo o en mujeres que planeen quedarse embarazadas y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3). Con antelación a la planificación de un embarazo, debe efectuarse un cambio a un tratamiento alternativo adecuado. Si se detecta un embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT lo antes posible.

Lactancia

Se desconoce si aliskiren se excreta en la leche materna. Aliskiren se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia.

La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de Sprimeo HCT durante la lactancia. Si Sprimeo HCT se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es improbable que Sprimeo HCT afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareo o fatiga asociados al tratamiento con antihipertensivos.

4.8 Reacciones adversas

Combinación de aliskiren/hidroclorotiazida

La seguridad de Sprimeo HCT se ha evaluado en 9 ensayos clínicos con más de 3.900 pacientes, que incluyeron más de 700 tratados durante más de 6 meses, y 190 durante más de 1 año. La incidencia de reacciones adversas no se asoció con el sexo, edad, índice de masa corporal, raza u origen étnico. El tratamiento con Sprimeo HCT a dosis de hasta 300 mg/25 mg tuvo una incidencia global de reacciones adversas similar a placebo. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la discontinuación del tratamiento. La reacción adversa más frecuente observada con Sprimeo HCT es la diarrea. Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales de Sprimeo HCT (aliskiren y hidroclorotiazida) y descritas en los párrafos respectivos de cada componente individual pueden ocurrir con Sprimeo HCT.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| |
|--------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales |
|--------------------------------------|

| |
|--|
| Frecuentes: Diarrea |
|--|

Diarrea: La diarrea es una reacción adversa de aliskiren relacionada con la dosis. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de diarrea en los pacientes tratados con Sprimeo HCT fue un 1,3% en comparación a un 1,4% para los pacientes tratados con aliskiren o un 1,9% para los tratados con hidroclorotiazida.

Niveles séricos de potasio: En un amplio ensayo clínico controlado con placebo muchos pacientes experimentaron un efecto aproximado al equilibrio entre los efectos opuestos de aliskiren (150 mg o 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) sobre el potasio sérico. En otros pacientes, pudo prevalecer un efecto o el otro. En pacientes a riesgo debe realizarse determinaciones periódicas del potasio sérico a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico (ver secciones 4.4 y 4.5).

Información adicional sobre los componentes individuales

Otras reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales pueden producirse con Sprimeo HCT a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Aliskiren

El tratamiento con aliskiren a dosis de hasta 300 mg dio lugar a una incidencia global de reacciones adversas similar a la de placebo. Las reacciones adversas fueron en general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas de aliskiren utilizando la misma convención de frecuencias que la descrita anteriormente para la combinación a dosis fija.

| | |
|--|---|
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuentes: | Mareo |
| Trastornos vasculares | |
| Poco frecuentes: | Hipotensión |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes: | Diarrea |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Raras: | Reacciones de hipersensibilidad |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Poco frecuentes: | Erupción, reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) que incluyen necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacciones en la mucosa bucal |
| Raras: | Angioedema |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Frecuentes: | Artralgia |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Poco frecuentes: | Insuficiencia renal aguda, deterioro de la función renal |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Poco frecuentes: | Edema periférico |
| Exploraciones complementarias | |
| Frecuentes: | Hiperpotasemia |
| Raras: | Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito |
| Raras: | Aumento de la creatinina en sangre |

Se han notificado casos de angioedema y reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con aliskiren. En ensayos clínicos controlados, raramente se notificaron casos de angioedema y reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con aliskiren, con una incidencia comparable a la registrada con el tratamiento con placebo o comparadores.

También se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) durante la experiencia post-comercialización. Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos estuvieron asociados con la administración de otros medicamentos conocidos por causar angioedema, incluyendo los antagonistas del SRAA (inhibidores de la ECA y ARA II).

También se han notificado reacciones de hipersensibilidad durante la experiencia post-comercialización.

Si aparecen signos que sugieran una reacción de hipersensibilidad/angioedema (en particular dificultades en la respiración o al tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua, mareo), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico (ver sección 4.4).

Se ha notificado artralgia durante la experiencia post-comercialización. En algunos casos esto ha ocurrido como parte de una reacción de hipersensibilidad.

Hemoglobina y hematocrito: Se han observado pequeños descensos en los valores de hemoglobina y hematocrito (descensos medios de aproximadamente 0,05 mmol/l y 0,16 en el porcentaje de volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a una anemia. Este efecto también se observa con otros agentes que actúan sobre el sistema renina angiotensina, como IECA y ARA II.

Niveles séricos de potasio: Con aliskiren se ha observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden ser exacerbados por el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el SRAA o por los AINEs. De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

En la experiencia post-comercialización, se ha notificado disfunción renal y casos de insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ver sección 4.4). También ha habido notificaciones de edema periférico, aumento de la creatinina en sangre y reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) que incluyen necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacciones en la mucosa bucal.

Medicamento con autorización suspendida

Hydrochlorothiazida

La hidroclorotiazida ha sido ampliamente prescrita durante muchos años, con frecuencia a dosis más altas de las contenidas en Sprimeo HCT. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados solo con diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida:

| | |
|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Raras: | Trombocitopenia, a veces con púrpura |
| Muy raras: | Agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, leucopenia |
| Frecuencia no conocida: | Anemia aplásica |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Muy raras: | Hipersensibilidad |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Muy frecuentes: | Hipopotasemia |
| Frecuentes: | Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia |
| Raras: | Hipercalcemia, hiperglucemia, empeoramiento del estado metabólico diabético |
| Muy raras: | Alcalosis hipoclorémica |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Raras: | Depresión, alteraciones del sueño |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Raras: | Mareo, dolor de cabeza, parestesia |
| Trastornos oculares | |
| Raras: | Deterioro visual |
| Frecuencia no conocida: | Glaucoma agudo de ángulo cerrado |
| Trastornos cardíacos | |
| Raras: | Arritmias cardíacas |
| Trastornos vasculares | |
| Frecuentes: | Hipotensión ortostática |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Muy raras: | Distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar) |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes: | Disminución del apetito, náuseas leves y vómitos |
| Raras: | Malestar abdominal, estreñimiento, diarrea |
| Muy raras: | Pancreatitis |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Raras: | Colestasis intrahepática, ictericia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Frecuentes: | Urticaria y otras formas de erupción |
| Raras: | Reacciones de fotosensibilidad |
| Muy raras: | Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrotizante y necrolisis epidérmica tóxica |
| Frecuencia no conocida: | Eritema multiforme |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Frecuencia no conocida: | Espasmos musculares |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Frecuencia no conocida: | Disfunción renal, insuficiencia renal aguda |

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Impotencia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Astenia, fiebre

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Aumentos del colesterol y triglicéridos

Raras: Glucosuria

4.9 Sobredosis

No se dispone de información sobre el tratamiento de una sobredosis con Sprimeo HCT. La manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren.

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardíaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos. Si se produce hipotensión sintomática, se debe iniciar un tratamiento de soporte.

En un ensayo realizado en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD) que recibían hemodiálisis, el aclaramiento de aliskiren por diálisis fue bajo (< 2% del aclaramiento oral). Por ello la diálisis no es adecuada para tratar una sobreexposición a aliskiren.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de un inhibidor de la renina (aliskiren) con diuréticos (hidroclorotiazida), código ATC C09XA52

Sprimeo HCT combina dos compuestos antihipertensivos para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial. Aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias con un mecanismo de acción complementario proporciona un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes por separado.

Aliskiren

Aliskiren es un inhibidor directo, selectivo y potente de la renina humana, de naturaleza no peptídica y activo por vía oral.

Mediante la inhibición del enzima renina, aliskiren inhibe el SRAA en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo, por consiguiente, los niveles de angiotensina I y angiotensina II. A diferencia de otros inhibidores del SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)) que causan un aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática (ARP), el tratamiento con aliskiren disminuye la ARP en pacientes hipertensos en aproximadamente un 50-80%. Se observaron reducciones similares con aliskiren en combinación con otros agentes antihipertensivos. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de los efectos sobre ARP.

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de aliskiren a dosis de 150 mg y 300 mg produjo una reducción dosis-dependiente en la presión arterial sistólica y diastólica, que se mantenía durante todo el intervalo de administración de 24 horas (manteniendo el beneficio hasta la mañana siguiente) con un índice T/P medio (*peak to trough ratio*) para la respuesta diastólica de hasta el 98% para la dosis de 300 mg. Tras 2 semanas de tratamiento se alcanzó el 85-90% del máximo efecto hipotensor. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento de larga duración (12 meses) y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal y origen étnico.

Se dispone de estudios de tratamientos de combinación de aliskiren añadido al diurético hidroclorotiazida, el antagonista de los canales del calcio amlodipino y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron eficaces y bien toleradas.

La eficacia y seguridad del tratamiento basado en aliskiren se compararon con el tratamiento basado en ramipril en un ensayo clínico de no inferioridad de 9 meses en 901 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) con hipertensión esencial sistólica. Aliskiren a dosis de 150 mg o 300 mg al día o ramipril a dosis de 5 mg o 10 mg al día fueron administrados durante 36 semanas con la adición opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) en la semana 12, y amlodipino (5 mg o 10 mg) en la semana 22. Durante el periodo de 12 semanas, la monoterapia con aliskiren disminuyó la presión arterial sistólica/diastólica en 14,0/5,1 mmHg, en comparación con 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coherente con la no inferioridad de aliskiren respecto a ramipril en las dosis seleccionadas, y las diferencias en la presión arterial sistólica y diastólica fueron estadísticamente significativas. La tolerabilidad fue comparable en los dos brazos de tratamiento, sin embargo en el régimen con ramipril se notificó tos más a menudo que en el régimen con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mientras que la diarrea fue más frecuente en el régimen con aliskiren que en el régimen con ramipril (6,6% vs. 5,0%).

En un ensayo clínico de 8 semanas en 754 pacientes hipertensos de edad avanzada (≥ 65 años) y de edad muy avanzada (30% ≥ 75 años) aliskiren a dosis de 75 mg, 150 mg y 300 mg produjo una reducción superior estadísticamente significativa en la presión arterial (sistólica y diastólica) cuando se comparó con placebo. No se detectó un efecto reductor adicional sobre la presión arterial con 300 mg de aliskiren en comparación con 150 mg de aliskiren. Las tres dosis fueron bien toleradas en pacientes de edad avanzada y en pacientes de edad muy avanzada.

No se han registrado casos de hipotensión tras la primera dosis ni tampoco efectos sobre la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados en ensayos clínicos controlados. Tras la interrupción del tratamiento, las cifras de presión arterial revirtieron gradualmente al valor inicial al cabo de varias semanas, sin evidencia de efecto rebote en la presión arterial ni en la ARP.

En un ensayo clínico de 36 semanas que involucró a 820 pacientes con disfunción ventricular izquierda isquémica, no se detectaron cambios en el remodelado ventricular evaluado mediante el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo con aliskiren en comparación con placebo añadido al tratamiento de base.

Las tasas combinadas de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco recurrente, ictus y muerte súbita resucitada fueron similares en el grupo con aliskiren y en el grupo con placebo. Sin embargo, en los pacientes que recibían aliskiren hubo una tasa significativamente mayor de hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal en comparación con el grupo con placebo.

Aliskiren ha sido evaluado respecto al beneficio cardiovascular y/o renal en un ensayo clínico randomizado, controlado con placebo, doble ciego en 8.606 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica (evidenciada por una proteinuria y/o TFG < 60 ml/min/1,73 m²) con o sin enfermedad cardiovascular. En la mayoría de pacientes la presión arterial estaba bien controlada a nivel basal. La variable principal fue una combinación de complicaciones cardiovasculares y renales.

En este ensayo, 300 mg de aliskiren se compararon con placebo cuando se añadieron al tratamiento estándar que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina. El ensayo clínico fue interrumpido prematuramente porque era poco probable que los participantes se beneficiaran de la administración de aliskiren. Los resultados preliminares del ensayo indicaron una tasa de riesgo para la variable principal de 1,09 a favor del grupo con placebo (Intervalo de confianza al 95%: 0,97; 1,22; valor de p de 2-colas p=0,17). Además, se observó un aumento de la incidencia de resultados adversos graves con aliskiren en comparación con placebo para complicaciones renales (4,7% frente al 3,3%), hiperpotasemia (36,9% frente al 27,1%), hipotensión (18,4% frente al 14,6%) e ictus (2,7% frente al 2,0%). El aumento de la incidencia de ictus no fatal fue mayor en pacientes con insuficiencia renal.

Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na^+Cl^- , compitiendo por el lugar del Cl^- , por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Aliskiren/hidroclorotiazida

Más de 3.900 pacientes hipertensos recibieron Sprimeo HCT una vez al día en ensayos clínicos.

En pacientes hipertensos, la administración de Sprimeo HCT una vez al día proporcionó reducciones dependientes de la dosis en la presión sistólica y diastólica, que se mantuvieron durante las 24 horas del intervalo de dosificación. El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal u origen étnico. El efecto antihipertensivo de una dosis única de la combinación se mantuvo durante 24 horas. Tras la retirada del tratamiento con aliskiren (aliskiren con o sin hidroclorotiazida añadida), el retorno de la presión arterial al valor basal fue gradual (3-4 semanas) sin evidencias de efecto rebote.

Sprimeo HCT se estudió en un ensayo controlado con placebo que incluyó 2.762 pacientes hipertensos con una presión diastólica ≥ 95 mmHg y < 110 mmHg (valor basal medio de la presión arterial de 153,6/99,2 mmHg). En este estudio, Sprimeo HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones dosis dependientes de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 17,6/11,9 mmHg a 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, en comparación a 7,5/6,9 mmHg con placebo. Las mayores reducciones de la presión arterial con estas dosis de combinación fueron también significativamente mayores que las respectivas dosis de aliskiren e hidroclorotiazida administradas por separado. La combinación de aliskiren e hidroclorotiazida neutralizó el aumento reactivo de ARP causado por hidroclorotiazida.

Cuando se administró en pacientes hipertensos con presión arterial marcadamente elevada (presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg), Sprimeo HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg administrado sin haber sido titulado a partir de la monoterapia mostró unas tasas de control de la presión arterial diastólica/sistólica significativamente mayores ($< 140/90$ mmHg) al compararlas con las de las respectivas monoterapias. En esta población, Sprimeo HCT a dosis de 150 mg/12,5 mg hasta 300 mg/25 mg proporcionó una reducción de la presión sistólica/diastólica dosis dependiente de 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg, las cuales fueron significativamente superiores que las respectivas monoterapias. La seguridad de la terapia de combinación fue similar a la de las respectivas monoterapias a pesar de la gravedad de la hipertensión o la presencia o ausencia de riesgo cardiovascular. La hipotensión y las reacciones adversas relacionadas fueron poco frecuentes con el tratamiento de combinación, sin aumento de la incidencia en pacientes de edad avanzada.

En un estudio en 880 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada a un tratamiento con 300 mg de aliskiren, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 15,8/11,0 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 300 mg de aliskiren. En un estudio con 722 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 16,78/10,7 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 25 mg de hidroclorotiazida.

En otro ensayo clínico, la eficacia y seguridad de Sprimeo HCT fue también evaluada en 489 pacientes hipertensos obesos que no respondieron al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida (valor basal de la presión sistólica/diastólica de 149,4/96,8 mmHg). En esta población difícil de tratar, Sprimeo HCT proporcionó a una reducción de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 15,8/11,9 mmHg en comparación con 15,4/11,3 mmHg para irbesartán/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg para amlodipino/hidroclorotiazida y 8,6/7,9 mmHg para la monoterapia con hidroclorotiazida, con similar perfil de seguridad que la monoterapia con hidroclorotiazida.

En un estudio en 183 pacientes randomizados con hipertensión grave (presión arterial diastólica media en posición sentada ≥ 105 y < 120 mmHg), el régimen de tratamiento con aliskiren con la adición opcional de 25 mg de hidroclorotiazida mostró ser seguro y eficaz en la reducción de la presión arterial.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Aliskiren

Absorción

Tras la absorción oral, las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren se alcanzan después de 1-3 horas. La biodisponibilidad absoluta de aliskiren es aproximadamente del 2-3%. Las comidas con un alto contenido en grasa reducen la C_{max} en un 85% y el AUC en un 70%. Tras la administración de una dosis única diaria, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5-7 días; dichas concentraciones son aproximadamente el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución medio en el estado estacionario es de aproximadamente 135 litros, lo que indica que aliskiren se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. La unión de aliskiren a las proteínas plasmáticas es moderada (47-51%) e independiente de la concentración.

Metabolismo y eliminación

La semivida de eliminación es de aproximadamente 40 horas (rango 34-41 horas). Aliskiren se elimina principalmente inalterado con las heces (recuperación de la dosis radioactiva oral = 91%). Se metaboliza aproximadamente el 1,4% de la dosis oral total. El enzima responsable de este metabolismo es el CYP3A4. Aproximadamente el 0,6% de la dosis se recupera en orina tras la administración oral. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático medio es de aproximadamente 9 l/h.

Linealidad

La exposición a aliskiren aumentó ligeramente más que proporcionalmente respecto al incremento en la dosis. Tras la administración de una dosis única en el intervalo de dosis de 75 a 600 mg, la administración subsiguiente de una dosis doble dio como resultado un incremento de $\sim 2,3$ y $2,6$ veces en el AUC y la C_{max} , respectivamente. No se han identificado los mecanismos responsables de la desviación de la proporcionalidad de dosis. Un posible mecanismo es la saturación de los transportadores en el lugar de la absorción o en la vía del aclaramiento hepatobiliar.

Hidroclorotiazida

Absorción

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (t_{max} de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución

El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Metabolismo y eliminación

La hidroclorotiazida se elimina predominantemente como metabolito inalterado. La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

Aliskiren/hidroclorotiazida

Tras la administración por vía oral de los comprimidos de Sprimeo HCT, las concentraciones plasmáticas medias se alcanzan en 1 hora para aliskiren y en 2,5 horas para hidroclorotiazida.

La velocidad y extensión de la absorción de Sprimeo HCT son equivalentes a la biodisponibilidad de aliskiren e hidroclorotiazida cuando se administran como monoterapias individuales. Para Sprimeo HCT se observó un efecto con los alimentos similar al observado con las monoterapias individuales.

Características en pacientes

Sprimeo HCT ha mostrado ser efectivo como tratamiento antihipertensivo eficaz que se administra una vez al día en pacientes adultos, independientemente del sexo, edad, índice de masa corporal y origen étnico.

La farmacocinética de aliskiren no está significativamente afectada en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada. En consecuencia, no se requiere un ajuste de la dosis inicial de Sprimeo HCT en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave tratados con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

No se requiere un ajuste de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con anuria o insuficiencia renal grave ($TFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y el uso concomitante de Sprimeo HCT con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal ($TFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver sección 4.3).

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que recibían hemodiálisis. La administración de una dosis única de 300 mg de aliskiren se asoció a cambios muy pequeños en la farmacocinética de aliskiren (cambio en la C_{max} de menos de 1,2 veces; aumento de la AUC de hasta 1,6 veces) en comparación con individuos sanos como control. El periodo de hemodiálisis no alteró de forma significativa la farmacocinética de aliskiren en pacientes con ESRD. Por ello, si se considera necesaria la administración de aliskiren en pacientes con ESRD que reciben hemodiálisis, en estos pacientes no está justificado ningún ajuste de la dosis. Sin embargo, el uso de aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

No es necesario un ajuste de la dosis inicial de Sprimeo HCT en pacientes de edad avanzada. Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios farmacológicos de seguridad con aliskiren no revelaron ningún efecto adverso sobre la función nerviosa central, respiratoria o cardiovascular. Los hallazgos durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales fueron consistentes con el potencial irritativo local conocido o los efectos farmacológicos esperados de aliskiren. No se detectó potencial carcinogénico de aliskiren en un estudio de 2 años en ratas ni en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos. Se registraron un caso de adenoma de colon y otro de adenocarcinoma de ciego en ratas a dosis de 1.500 mg/kg/día, pero no fueron estadísticamente significativos. Aliskiren estuvo desprovisto de cualquier potencial mutagénico, toxicidad embriofetal o teratogenicidad. La fertilidad, desarrollo prenatal y desarrollo postnatal no estuvieron afectados en ratas.

Las evaluaciones preclínicas para apoyar la administración de hidroclorotiazida en humanos incluyeron estudios de genotoxicidad *in vitro* y estudios de carcinogénesis en roedores. Se dispone de amplios datos clínicos para hidroclorotiazida y éstos se han incluido en las secciones relevantes.

Los hallazgos observados en los estudios de toxicidad de 2 y 13 semanas fueron consistentes con los observados previamente con las respectivas monoterapias de aliskiren e hidroclorotiazida. No se observaron hallazgos nuevos o inesperados con relevancia para la administración en humanos. Durante los estudios de toxicidad de 13 semanas en ratas se observó un aumento de la vacuolización celular de la zona glomerulosa de la glándula adrenal. Este hallazgo se observó en animales tratados con hidroclorotiazida pero no en los que recibieron solamente aliskiren o el vehículo. No hubo evidencia de que este hallazgo se potenciara con la combinación aliskiren/hidroclorotiazida, ya que solo se evidenció un mínimo incremento en la intensidad en todos los animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Lactosa monohidrato
Almidón de trigo
Povidona
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra
Talco

Recubrimiento:

Talco
Hipromelosa
Macrogol
Dióxido de titanio (E171)
Rojo óxido de hierro (E172)
Negro óxido de hierro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PA/Alu/PVC - Alu:

Envases unitarios con 7, 14, 28, 30, 50 o 56 comprimidos.

Envases múltiples con 90, 98 o 280 comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:

Envases unitarios con 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 comprimidos.

Envases unitarios (blíster unidosis perforado) con 56 x 1 comprimidos.

Envases múltiples con 280 comprimidos.

Envases múltiples (blíster unidosis perforado) con 98 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases o dosis.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/683/041-060

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

23.06.2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: Cada comprimido contiene 50 mg de lactosa monohidrato y 49 mg de almidón de trigo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, ovalado, biconvexo, de color amarillo claro, marcado con "CVV" en una cara y "NVR" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

Sprimeo HCT está indicado en pacientes en los cuales la presión arterial no está adecuadamente controlada con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia.

Sprimeo HCT está indicado como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con aliskiren e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, con el mismo nivel de dosis que en la combinación.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de Sprimeo HCT es un comprimido al día. Sprimeo HCT debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Junto con Sprimeo HCT no se debe tomar zumo de pomelo.

El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas.

Posología en pacientes no controlados adecuadamente con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia

Antes de cambiar a la combinación fija puede ser recomendable ajustar la dosis individual de cada uno de los dos componentes. Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

Sprimeo HCT 300 mg /25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con sólo 300 mg de aliskiren o 25 mg de hidroclorotiazida o con Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg o Sprimeo HCT 150 mg/25 mg.

Si la presión arterial permanece sin controlar tras 2-4 semanas de tratamiento, la dosis puede ajustarse hasta un máximo de 300 mg/25 mg de Sprimeo HCT al día. La dosis puede individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

Posología en la terapia de sustitución

Por comodidad, los pacientes que reciben aliskiren e hidroclorotiazida en comprimidos por separado pueden cambiarse a un comprimido con la combinación fija de Sprimeo HCT que contenga las mismas dosis de los componentes.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, la administración de Sprimeo HCT está contraindicada en pacientes con anuria y en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m²). El uso concomitante de Sprimeo HCT con antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de inicio en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2). Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

La dosis de inicio recomendada de aliskiren en pacientes de edad avanzada es 150 mg. Al aumentar la dosis hasta 300 mg no se observa una reducción adicional de la presión arterial clínicamente significativa en la mayoría de pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

Sprimeo HCT no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1), o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Anuria.
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²).
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la glicoproteína P (gpP), y otros inhibidores potentes de la gpP (p.ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) se han notificado en individuos susceptibles, especialmente si se combinan medicamentos que afectan a este sistema (ver sección 5.1). Por ello no se recomienda el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de aliskiren con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA II).

El uso de aliskiren en combinación con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3).

Insuficiencia cardiaca

Aliskiren debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA)). Sprimeo HCT debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca debido a la escasez de datos sobre eficacia clínica y seguridad.

Angioedema

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) en pacientes tratados con aliskiren.

Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos siguieron al uso de otros medicamentos que pueden causar angioedema, incluyendo antagonistas del SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina) (ver sección 4.8).

Los pacientes con antecedentes de angioedema puede presentar un aumento del riesgo de sufrir un angioedema durante el tratamiento con aliskiren (ver secciones 4.3 y 4.8). Por ello se recomienda precaución cuando se prescriba aliskiren a pacientes con antecedentes de angioedema y dichos pacientes se monitorizarán estrechamente durante el tratamiento (ver sección 4.8), especialmente al inicio del tratamiento.

Si aparece angioedema, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con Sprimeo HCT e instaurar una monitorización y tratamiento adecuados hasta obtener la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. Cuando haya una afectación de la lengua, glotis o laringe debe administrarse adrenalina. Además, deben proporcionarse las medidas oportunas para mantener la permeabilidad de las vías aéreas.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

En pacientes con depleción de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis altas de diuréticos, puede ocurrir una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT solamente debe utilizarse tras corregir cualquier depleción de sodio y/o volumen preexistentes.

Desequilibrio electrolítico

El tratamiento con Sprimeo HCT solo debe iniciarse tras corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerrenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT hasta corregir de forma estable el balance de potasio. Aunque con el uso de diuréticos tiazídicos puede desarrollarse una hipopotasemia, el tratamiento concomitante con aliskiren puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, pacientes que presentan una diuresis enérgica, pacientes con una inadecuada ingesta de electrolitos por vía oral y pacientes que reciben una terapia concomitante con corticosteroides o hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secciones 4.5 y 4.8).

En cambio, durante la experiencia post-comercialización con aliskiren se han observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden exacerbarse con el uso concomitante de otros agentes que actúan sobre el SRAA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINES). De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. El uso concomitante de aliskiren e IECAs o ARA II está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4,3, 4.5 y 4.8).

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el tratamiento con Sprimeo HCT se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la hiponatremia.

No hay evidencia de que Sprimeo HCT reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros es generalmente leve y normalmente no requiere tratamiento.

Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio y pueden causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparatidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

Insuficiencia renal y transplante renal

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando Sprimeo HCT se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero incluyendo potasio, creatinina y ácido úrico. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave o anuria (ver sección 4.3).

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG \geq 30 ml/min/1,73 m²).

No hay experiencia respecto a la administración de Sprimeo HCT en pacientes que han sido recientemente sometidos a un transplante renal.

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, debe tenerse precaución cuando se administra aliskiren en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática, diabetes mellitus o enfermedad renal. El uso concomitante de aliskiren con IECAs o ARA II está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²). Se ha notificado insuficiencia renal aguda, reversible tras interrumpir el tratamiento, en pacientes de riesgo que recibieron aliskiren durante la experiencia post-comercialización. En el caso que aparezca algún signo de insuficiencia renal debe interrumpirse inmediatamente la administración de aliskiren.

Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con función hepática deteriorada o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de los líquidos o del balance electrolítico pueden desencadenar un coma hepático. No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre el uso de Sprimeo HCT en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido al componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2).

No hay experiencia clínica con Sprimeo HCT en pacientes con insuficiencia hepática.

Inhibidores moderados de la gpP

La administración concomitante de 300 mg de aliskiren con 200 mg de ketoconazol o 240 mg de verapamilo dio lugar a un aumento del 76% o 97%, respectivamente, de la AUC de aliskiren. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con inhibidores moderados de la gpP tales como ketoconazol o verapamilo (ver sección 4.5).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Estenosis de la arteria renal e hipertensión renovascular

No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados sobre el uso de Sprimeo HCT en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con riñón único. Sin embargo, como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal, incluyendo fallo renal agudo, cuando estos pacientes con estenosis de la arteria renal son tratados con aliskiren. Por tanto, se tendrá precaución con estos pacientes. Si se produce insuficiencia renal, debe interrumpirse el tratamiento.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerbaban o activaban el lupus eritematoso sistémico.

Efectos metabólicos y endocrinos

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. El uso concomitante de Sprimeo HCT con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (ver sección 4.3).

Debido al componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática (ver sección 4.3). La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparotidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento con Sprimeo HCT aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Glaucoma agudo de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a semanas del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

General

En el caso de diarrea grave y persistente, debe interrumpirse el tratamiento con Sprimeo HCT.

Como cualquier otro agente antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes, si bien son más probables en pacientes con alergia y asma.

Excipientes

Sprimeo HCT contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sprimeo HCT contiene almidón de trigo. Es adecuado para personas con enfermedad celíaca. Los pacientes con alergia al trigo (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información sobre las interacciones de Sprimeo HCT

Medicamentos que modifican los niveles séricos de potasio: El efecto depletor de potasio de hidroclorotiazida está atenuado por el efecto ahorrador de potasio de aliskiren. Sin embargo, sería de esperar que este efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico fuese potenciado por otros medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (p. ej. otros diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), amfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico). En cambio, el uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero: Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico cuando Sprimeo HCT se administra con medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero (p. ej. glucósidos digitálicos, antiarrítmicos).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), ácido acetilsalicílico, y AINEs no selectivos: Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. Los AINEs también pueden debilitar la actividad diurética y antihipertensiva de la hidroclorotiazida.

En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren y hidroclorotiazida administrados concomitantemente con AINEs puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por ello, se requiere precaución al administrar Sprimeo HCT con un AINE, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Otros agentes antihipertensivos: El efecto antihipertensivo de Sprimeo HCT puede aumentar con el uso concomitante de otros agentes antihipertensivos.

Información adicional sobre las interacciones de aliskiren

La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

En ensayos clínicos de farmacocinética con aliskiren se han estudiado los siguientes compuestos: acenocumarol, atenolol, celecoxib fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, isosorbida-5-mononitrato, digoxina, metformina, amlodipino, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. No se han identificado interacciones clínicamente relevantes. Como resultado, no es necesario un ajuste de dosis de aliskiren o de estos medicamentos administrados concomitantemente.

Interacciones con la glicoproteína P: En estudios preclínicos se ha observado que el MDR1/Mdr1a/1b (gpP) es el mayor sistema de eflujo relacionado con la absorción intestinal y la excreción biliar de aliskiren. Rifampicina, un inductor de la gpP, en un ensayo clínico redujo la biodisponibilidad de aliskiren en aproximadamente un 50%. Otros inductores de la gpP (hierba de San Juan o Hipérico) podrían disminuir la biodisponibilidad de aliskiren. Si bien esto no ha sido investigado con respecto a aliskiren, es conocido que la gpP también controla la recaptación tisular de una variedad de sustratos y que los inhibidores de la gpP pueden aumentar los cocientes entre las concentraciones tisulares y plasmáticas. Por ello, los inhibidores de la gpP pueden aumentar más los niveles tisulares que los niveles plasmáticos. El potencial de interacciones farmacológicas en el lugar de unión a la gpP probablemente dependerá del grado de inhibición de este transportador.

Inhibidores potentes de la gpP: Un ensayo de interacción de fármacos a dosis única en voluntarios sanos, mostró que ciclosporina (200 y 600 mg) aumenta la C_{max} de 75 mg de aliskiren 2,5 veces, aproximadamente, y la AUC 5 veces, aproximadamente. El aumento puede ser mayor con dosis más altas de aliskiren. En sujetos sanos, itraconazol (100 mg) aumentó el AUC y C_{max} de aliskiren (150 mg) 6,5 veces y 5,8 veces, respectivamente. Por ello, está contraindicado el uso concomitante de aliskiren e inhibidores potentes de la gpP (ver sección 4.3).

Inhibidores moderados de la gpP: La administración concomitante de ketoconazol (200 mg) o verapamilo (240 mg) con aliskiren (300 mg) provocó un aumento del 76% o 97%, respectivamente, de la AUC de aliskiren. Es de esperar que el cambio en los niveles plasmáticos de aliskiren en presencia de ketoconazol o verapamilo esté dentro del rango que se alcanzaría si se doblara la dosis de aliskiren. En ensayos clínicos controlados se demostró que dosis de aliskiren de hasta 600 mg, lo que corresponde al doble de la dosis máxima recomendada en terapéutica, son bien toleradas. Estudios preclínicos indican que la administración concomitante de aliskiren y ketoconazol potencia la absorción gastrointestinal de aliskiren y disminuye su excreción biliar. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con ketoconazol, verapamilo u otros inhibidores moderados de la gpP (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

Sustratos de la gpP o inhibidores débiles: No se han observado interacciones importantes con atenolol, digoxina, amlodipino o cimetidina. Cuando se administró con atorvastatina (80 mg), el AUC de aliskiren (300 mg) en estado estacionario y la C_{max} aumentaron en un 50%.

Inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP): Estudios preclínicos indican que aliskiren podría ser un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos. Por ello, existe un potencial de interacciones entre los inhibidores de los OATP y aliskiren cuando se administran concomitantemente (ver interacción con el zumo de pomelo).

Zumo de pomelo: La administración de zumo de pomelo con aliskiren dio lugar a una disminución en la AUC y la C_{max} de aliskiren. La administración concomitante con 150 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 61% en la AUC de aliskiren y la administración concomitante con 300 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 38% en la AUC de aliskiren. Esta disminución probablemente se deba a una inhibición de la recaptación de aliskiren mediada por el polipéptido transportador de aniones orgánicos en el tracto intestinal por parte del zumo de pomelo. Por ello, debido al riesgo de un fallo terapéutico, el zumo de pomelo no debe tomarse junto con Sprimeo HCT.

Furosemida: Cuando aliskiren se administró concomitantemente con furosemida, se redujo el AUC y la C_{max} de furosemida en un 28% y un 49%, respectivamente. Por ello se recomienda que se monitoricen los efectos de furosemida cuando se inicia o se modifica el tratamiento para evitar la posible utilización subóptima en casos de hipervolemia.

Warfarina: No se han evaluado los efectos de aliskiren sobre la farmacocinética de warfarina.

Interacción con alimentos: Se ha demostrado que las comidas con un alto contenido en grasa reducen la absorción de aliskiren de forma significativa.

Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se administran concomitantemente:

Litio: Las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, por ello puede incrementarse el riesgo de toxicidad por litio con hidroclorotiazida. No se recomienda la administración concomitante de litio e hidroclorotiazida. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes: Debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir *torsades de pointes*, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.

Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio: El efecto hiponatémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.

Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina): La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.

Digoxina u otros glucósidos digitálicos: La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos adversos, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos.

Vitamina D y sales de calcio: La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

Agentes antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales): Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético (ver sección 4.4). Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

Betabloqueantes y diazóxido: El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota: Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica: La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (p. ej. atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.

Amantadina: Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.

Resinas de intercambio iónico: La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.

Agentes citotóxicos: Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida y metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocuramina): Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes del músculo esquelético tales como los derivados del curare.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.

Metildopa: Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Contrastes yodados: En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de aliskiren en mujeres embarazadas. Aliskiren no fue teratogénico en ratas o conejos (ver sección 5.3). Otras sustancias que actúan directamente sobre el SRAA se han asociado con graves malformaciones fetales y letalidad neonatal cuando se han utilizado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar un edema gestacional, una hipertensión gestacional o una pre-eclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y hipoperfusión placentaria, sin que haya un efecto beneficioso en el desarrollo de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar una hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en casos raros en los que no puede utilizarse otro tratamiento.

No se han realizado ensayos clínicos específicos con esta asociación, por ello Sprimeo HCT no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo o en mujeres que planeen quedarse embarazadas y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3). Con antelación a la planificación de un embarazo, debe efectuarse un cambio a un tratamiento alternativo adecuado. Si se detecta un embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse la administración de Sprimeo HCT lo antes posible.

Lactancia

Se desconoce si aliskiren se excreta en la leche materna. Aliskiren se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia.

La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de Sprimeo HCT durante la lactancia. Si Sprimeo HCT se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es improbable que Sprimeo HCT afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareo o fatiga asociados al tratamiento con antihipertensivos.

4.8 Reacciones adversas

Combinación de aliskiren/hidroclorotiazida

La seguridad de Sprimeo HCT se ha evaluado en 9 ensayos clínicos con más de 3.900 pacientes, que incluyeron más de 700 tratados durante más de 6 meses, y 190 durante más de 1 año. La incidencia de reacciones adversas no se asoció con el sexo, edad, índice de masa corporal, raza u origen étnico. El tratamiento con Sprimeo HCT a dosis de hasta 300 mg/25 mg tuvo una incidencia global de reacciones adversas similar a placebo. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la discontinuación del tratamiento. La reacción adversa más frecuente observada con Sprimeo HCT es la diarrea. Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales de Sprimeo HCT (aliskiren y hidroclorotiazida) y descritas en los párrafos respectivos de cada componente individual pueden ocurrir con Sprimeo HCT.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| |
|--------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales |
|--------------------------------------|

| |
|-------------------------------|
| Frecuentes: Diarrea |
|-------------------------------|

Diarrea: La diarrea es una reacción adversa de aliskiren relacionada con la dosis. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de diarrea en los pacientes tratados con Sprimeo HCT fue un 1,3% en comparación a un 1,4% para los pacientes tratados con aliskiren o un 1,9% para los tratados con hidroclorotiazida.

Niveles séricos de potasio: En un amplio ensayo clínico controlado con placebo muchos pacientes experimentaron un efecto aproximado al equilibrio entre los efectos opuestos de aliskiren (150 mg o 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) sobre el potasio sérico. En otros pacientes, pudo prevalecer un efecto o el otro. En pacientes a riesgo debe realizarse determinaciones periódicas del potasio sérico a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico (ver secciones 4.4 y 4.5).

Información adicional sobre los componentes individuales

Otras reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales pueden producirse con Sprimeo HCT a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Aliskiren

El tratamiento con aliskiren a dosis de hasta 300 mg dio lugar a una incidencia global de reacciones adversas similar a la de placebo. Las reacciones adversas fueron en general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas de aliskiren utilizando la misma convención de frecuencias que la descrita anteriormente para la combinación a dosis fija.

| | |
|--|---|
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuentes: | Mareo |
| Trastornos vasculares | |
| Poco frecuentes: | Hipotensión |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes: | Diarrea |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Raras: | Reacciones de hipersensibilidad |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Poco frecuentes: | Erupción, reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) que incluyen necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacciones en la mucosa bucal |
| Raras: | Angioedema |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Frecuentes: | Artralgia |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Poco frecuentes: | Insuficiencia renal aguda, deterioro de la función renal |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Poco frecuentes: | Edema periférico |
| Exploraciones complementarias | |
| Frecuentes: | Hiperpotasemia |
| Raras: | Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito |
| Raras: | Aumento de la creatinina en sangre |

Se han notificado casos de angioedema y reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con aliskiren. En ensayos clínicos controlados, raramente se notificaron casos de angioedema y reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con aliskiren, con una incidencia comparable a la registrada con el tratamiento con placebo o comparadores.

También se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) durante la experiencia post-comercialización. Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos estuvieron asociados con la administración de otros medicamentos conocidos por causar angioedema, incluyendo los antagonistas del SRAA (inhibidores de la ECA y ARA II).

También se han notificado reacciones de hipersensibilidad durante la experiencia post-comercialización.

Si aparecen signos que sugieran una reacción de hipersensibilidad/angioedema (en particular dificultades en la respiración o al tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua, mareo), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico (ver sección 4.4).

Se ha notificado artralgia durante la experiencia post-comercialización. En algunos casos esto ha ocurrido como parte de una reacción de hipersensibilidad.

Hemoglobina y hematocrito: Se han observado pequeños descensos en los valores de hemoglobina y hematocrito (descensos medios de aproximadamente 0,05 mmol/l y 0,16 en el porcentaje de volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a una anemia. Este efecto también se observa con otros agentes que actúan sobre el sistema renina angiotensina, como IECA y ARA II.

Niveles séricos de potasio: Con aliskiren se ha observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden ser exacerbados por el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el SRAA o por los AINEs. De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

En la experiencia post-comercialización, se ha notificado disfunción renal y casos de insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ver sección 4.4). También ha habido notificaciones de edema periférico, aumento de la creatinina en sangre y reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) que incluyen necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacciones en la mucosa bucal.

Medicamento con autorización suspendida

Hydrochlorothiazida

La hidroclorotiazida ha sido ampliamente prescrita durante muchos años, con frecuencia a dosis más altas de las contenidas en Sprimeo HCT. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados solo con diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida:

| | |
|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Raras: | Trombocitopenia, a veces con púrpura |
| Muy raras: | Agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, leucopenia |
| Frecuencia no conocida: | Anemia aplásica |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Muy raras: | Hipersensibilidad |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Muy frecuentes: | Hipopotasemia |
| Frecuentes: | Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia |
| Raras: | Hipercalcemia, hiperglucemia, empeoramiento del estado metabólico diabético |
| Muy raras: | Alcalosis hipoclorémica |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Raras: | Depresión, alteraciones del sueño |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Raras: | Mareo, dolor de cabeza, parestesia |
| Trastornos oculares | |
| Raras: | Deterioro visual |
| Frecuencia no conocida: | Glaucoma agudo de ángulo cerrado |
| Trastornos cardiacos | |
| Raras: | Arritmias cardíacas |
| Trastornos vasculares | |
| Frecuentes: | Hipotensión ortostática |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Muy raras: | Distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar) |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes: | Disminución del apetito, náuseas leves y vómitos |
| Raras: | Malestar abdominal, estreñimiento, diarrea |
| Muy raras: | Pancreatitis |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Raras: | Colestasis intrahepática, ictericia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Frecuentes: | Urticaria y otras formas de erupción |
| Raras: | Reacciones de fotosensibilidad |
| Muy raras: | Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrotizante y necrolisis epidérmica tóxica |
| Frecuencia no conocida: | Eritema multiforme |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Frecuencia no conocida: | Espasmos musculares |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Frecuencia no conocida: | Disfunción renal, insuficiencia renal aguda |

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Impotencia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Astenia, fiebre

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Aumentos del colesterol y triglicéridos

Raras: Glucosuria

4.9 Sobredosis

No se dispone de información sobre el tratamiento de una sobredosis con Sprimeo HCT. La manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren.

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardíaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos. Si se produce hipotensión sintomática, se debe iniciar un tratamiento de soporte.

En un ensayo realizado en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD) que recibían hemodiálisis, el aclaramiento de aliskiren por diálisis fue bajo (< 2% del aclaramiento oral). Por ello la diálisis no es adecuada para tratar una sobreexposición a aliskiren.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de un inhibidor de la renina (aliskiren) con diuréticos (hidroclorotiazida), código ATC C09XA52

Sprimeo HCT combina dos compuestos antihipertensivos para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial. Aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias con un mecanismo de acción complementario proporciona un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes por separado.

Aliskiren

Aliskiren es un inhibidor directo, selectivo y potente de la renina humana, de naturaleza no peptídica y activo por vía oral.

Mediante la inhibición del enzima renina, aliskiren inhibe el SRAA en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo, por consiguiente, los niveles de angiotensina I y angiotensina II. A diferencia de otros inhibidores del SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)) que causan un aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática (ARP), el tratamiento con aliskiren disminuye la ARP en pacientes hipertensos en aproximadamente un 50-80%. Se observaron reducciones similares con aliskiren en combinación con otros agentes antihipertensivos. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de los efectos sobre ARP.

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de aliskiren a dosis de 150 mg y 300 mg produjo una reducción dosis-dependiente en la presión arterial sistólica y diastólica, que se mantenía durante todo el intervalo de administración de 24 horas (manteniendo el beneficio hasta la mañana siguiente) con un índice T/P medio (*peak to trough ratio*) para la respuesta diastólica de hasta el 98% para la dosis de 300 mg. Tras 2 semanas de tratamiento se alcanzó el 85-90% del máximo efecto hipotensor. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento de larga duración (12 meses) y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal y origen étnico.

Se dispone de estudios de tratamientos de combinación de aliskiren añadido al diurético hidroclorotiazida, el antagonista de los canales del calcio amlodipino y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron eficaces y bien toleradas.

La eficacia y seguridad del tratamiento basado en aliskiren se compararon con el tratamiento basado en ramipril en un ensayo clínico de no inferioridad de 9 meses en 901 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) con hipertensión esencial sistólica. Aliskiren a dosis de 150 mg o 300 mg al día o ramipril a dosis de 5 mg o 10 mg al día fueron administrados durante 36 semanas con la adición opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) en la semana 12, y amlodipino (5 mg o 10 mg) en la semana 22. Durante el periodo de 12 semanas, la monoterapia con aliskiren disminuyó la presión arterial sistólica/diastólica en 14,0/5,1 mmHg, en comparación con 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coherente con la no inferioridad de aliskiren respecto a ramipril en las dosis seleccionadas, y las diferencias en la presión arterial sistólica y diastólica fueron estadísticamente significativas. La tolerabilidad fue comparable en los dos brazos de tratamiento, sin embargo en el régimen con ramipril se notificó tos más a menudo que en el régimen con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mientras que la diarrea fue más frecuente en el régimen con aliskiren que en el régimen con ramipril (6,6% vs. 5,0%).

En un ensayo clínico de 8 semanas en 754 pacientes hipertensos de edad avanzada (≥ 65 años) y de edad muy avanzada (30% ≥ 75 años) aliskiren a dosis de 75 mg, 150 mg y 300 mg produjo una reducción superior estadísticamente significativa en la presión arterial (sistólica y diastólica) cuando se comparó con placebo. No se detectó un efecto reductor adicional sobre la presión arterial con 300 mg de aliskiren en comparación con 150 mg de aliskiren. Las tres dosis fueron bien toleradas en pacientes de edad avanzada y en pacientes de edad muy avanzada.

No se han registrado casos de hipotensión tras la primera dosis ni tampoco efectos sobre la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados en ensayos clínicos controlados. Tras la interrupción del tratamiento, las cifras de presión arterial revirtieron gradualmente al valor inicial al cabo de varias semanas, sin evidencia de efecto rebote en la presión arterial ni en la ARP.

En un ensayo clínico de 36 semanas que involucró a 820 pacientes con disfunción ventricular izquierda isquémica, no se detectaron cambios en el remodelado ventricular evaluado mediante el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo con aliskiren en comparación con placebo añadido al tratamiento de base.

Las tasas combinadas de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco recurrente, ictus y muerte súbita resucitada fueron similares en el grupo con aliskiren y en el grupo con placebo. Sin embargo, en los pacientes que recibían aliskiren hubo una tasa significativamente mayor de hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal en comparación con el grupo con placebo.

Aliskiren ha sido evaluado respecto al beneficio cardiovascular y/o renal en un ensayo clínico randomizado, controlado con placebo, doble ciego en 8.606 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica (evidenciada por una proteinuria y/o TFG < 60 ml/min/1,73 m²) con o sin enfermedad cardiovascular. En la mayoría de pacientes la presión arterial estaba bien controlada a nivel basal. La variable principal fue una combinación de complicaciones cardiovasculares y renales.

En este ensayo, 300 mg de aliskiren se compararon con placebo cuando se añadieron al tratamiento estándar que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina. El ensayo clínico fue interrumpido prematuramente porque era poco probable que los participantes se beneficiaran de la administración de aliskiren. Los resultados preliminares del ensayo indicaron una tasa de riesgo para la variable principal de 1,09 a favor del grupo con placebo (Intervalo de confianza al 95%: 0,97; 1,22; valor de p de 2-colas p=0,17). Además, se observó un aumento de la incidencia de resultados adversos graves con aliskiren en comparación con placebo para complicaciones renales (4,7% frente al 3,3%), hiperpotasemia (36,9% frente al 27,1%), hipotensión (18,4% frente al 14,6%) e ictus (2,7% frente al 2,0%). El aumento de la incidencia de ictus no fatal fue mayor en pacientes con insuficiencia renal.

Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na^+Cl^- , compitiendo por el lugar del Cl^- , por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Aliskiren/hidroclorotiazida

Más de 3.900 pacientes hipertensos recibieron Sprimeo HCT una vez al día en ensayos clínicos.

En pacientes hipertensos, la administración de Sprimeo HCT una vez al día proporcionó reducciones dependientes de la dosis en la presión sistólica y diastólica, que se mantuvieron durante las 24 horas del intervalo de dosificación. El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal u origen étnico. El efecto antihipertensivo de una dosis única de la combinación se mantuvo durante 24 horas. Tras la retirada del tratamiento con aliskiren (aliskiren con o sin hidroclorotiazida añadida), el retorno de la presión arterial al valor basal fue gradual (3-4 semanas) sin evidencias de efecto rebote.

Sprimeo HCT se estudió en un ensayo controlado con placebo que incluyó 2.762 pacientes hipertensos con una presión diastólica ≥ 95 mmHg y < 110 mmHg (valor basal medio de la presión arterial de 153,6/99,2 mmHg). En este estudio, Sprimeo HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones dosis dependientes de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 17,6/11,9 mmHg a 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, en comparación a 7,5/6,9 mmHg con placebo. Las mayores reducciones de la presión arterial con estas dosis de combinación fueron también significativamente mayores que las respectivas dosis de aliskiren e hidroclorotiazida administradas por separado. La combinación de aliskiren e hidroclorotiazida neutralizó el aumento reactivo de ARP causado por hidroclorotiazida.

Cuando se administró en pacientes hipertensos con presión arterial marcadamente elevada (presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg), Sprimeo HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg administrado sin haber sido titulado a partir de la monoterapia mostró unas tasas de control de la presión arterial diastólica/sistólica significativamente mayores ($< 140/90$ mmHg) al compararlas con las de las respectivas monoterapias. En esta población, Sprimeo HCT a dosis de 150 mg/12,5 mg hasta 300 mg/25 mg proporcionó una reducción de la presión sistólica/diastólica dosis dependiente de 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg, las cuales fueron significativamente superiores que las respectivas monoterapias. La seguridad de la terapia de combinación fue similar a la de las respectivas monoterapias a pesar de la gravedad de la hipertensión o la presencia o ausencia de riesgo cardiovascular. La hipotensión y las reacciones adversas relacionadas fueron poco frecuentes con el tratamiento de combinación, sin aumento de la incidencia en pacientes de edad avanzada.

En un estudio en 880 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada a un tratamiento con 300 mg de aliskiren, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 15,8/11,0 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 300 mg de aliskiren. En un estudio con 722 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 16,78/10,7 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 25 mg de hidroclorotiazida.

En otro ensayo clínico, la eficacia y seguridad de Sprimeo HCT fue también evaluada en 489 pacientes hipertensos obesos que no respondieron al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida (valor basal de la presión sistólica/diastólica de 149,4/96,8 mmHg). En esta población difícil de tratar, Sprimeo HCT proporcionó a una reducción de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 15,8/11,9 mmHg en comparación con 15,4/11,3 mmHg para irbesartán/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg para amlodipino/hidroclorotiazida y 8,6/7,9 mmHg para la monoterapia con hidroclorotiazida, con similar perfil de seguridad que la monoterapia con hidroclorotiazida.

En un estudio en 183 pacientes randomizados con hipertensión grave (presión arterial diastólica media en posición sentada ≥ 105 y < 120 mmHg), el régimen de tratamiento con aliskiren con la adición opcional de 25 mg de hidroclorotiazida mostró ser seguro y eficaz en la reducción de la presión arterial.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Aliskiren

Absorción

Tras la absorción oral, las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren se alcanzan después de 1-3 horas. La biodisponibilidad absoluta de aliskiren es aproximadamente del 2-3%. Las comidas con un alto contenido en grasa reducen la C_{max} en un 85% y el AUC en un 70%. Tras la administración de una dosis única diaria, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5-7 días; dichas concentraciones son aproximadamente el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución medio en el estado estacionario es de aproximadamente 135 litros, lo que indica que aliskiren se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. La unión de aliskiren a las proteínas plasmáticas es moderada (47-51%) e independiente de la concentración.

Metabolismo y eliminación

La semivida de eliminación es de aproximadamente 40 horas (rango 34-41 horas). Aliskiren se elimina principalmente inalterado con las heces (recuperación de la dosis radioactiva oral = 91%). Se metaboliza aproximadamente el 1,4% de la dosis oral total. El enzima responsable de este metabolismo es el CYP3A4. Aproximadamente el 0,6% de la dosis se recupera en orina tras la administración oral. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático medio es de aproximadamente 9 l/h.

Linealidad

La exposición a aliskiren aumentó ligeramente más que proporcionalmente respecto al incremento en la dosis. Tras la administración de una dosis única en el intervalo de dosis de 75 a 600 mg, la administración subsiguiente de una dosis doble dio como resultado un incremento de $\sim 2,3$ y $2,6$ veces en el AUC y la C_{max} , respectivamente. No se han identificado los mecanismos responsables de la desviación de la proporcionalidad de dosis. Un posible mecanismo es la saturación de los transportadores en el lugar de la absorción o en la vía del aclaramiento hepatobiliar.

Hidroclorotiazida

Absorción

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (t_{\max} de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución

El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Metabolismo y eliminación

La hidroclorotiazida se elimina predominantemente como metabolito inalterado. La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

Aliskiren/hidroclorotiazida

Tras la administración por vía oral de los comprimidos de Sprimeo HCT, las concentraciones plasmáticas medias se alcanzan en 1 hora para aliskiren y en 2,5 horas para hidroclorotiazida.

La velocidad y extensión de la absorción de Sprimeo HCT son equivalentes a la biodisponibilidad de aliskiren e hidroclorotiazida cuando se administran como monoterapias individuales. Para Sprimeo HCT se observó un efecto con los alimentos similar al observado con las monoterapias individuales.

Características en pacientes

Sprimeo HCT ha mostrado ser efectivo como tratamiento antihipertensivo eficaz que se administra una vez al día en pacientes adultos, independientemente del sexo, edad, índice de masa corporal y origen étnico.

La farmacocinética de aliskiren no está significativamente afectada en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada. En consecuencia, no se requiere un ajuste de la dosis inicial de Sprimeo HCT en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave tratados con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

No se requiere un ajuste de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC. Sprimeo HCT está contraindicado en pacientes con anuria o insuficiencia renal grave ($\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y el uso concomitante de Sprimeo HCT con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver sección 4.3).

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que recibían hemodiálisis. La administración de una dosis única de 300 mg de aliskiren se asoció a cambios muy pequeños en la farmacocinética de aliskiren (cambio en la C_{max} de menos de 1,2 veces; aumento de la AUC de hasta 1,6 veces) en comparación con individuos sanos como control. El periodo de hemodiálisis no alteró de forma significativa la farmacocinética de aliskiren en pacientes con ESRD. Por ello, si se considera necesaria la administración de aliskiren en pacientes con ESRD que reciben hemodiálisis, en estos pacientes no está justificado ningún ajuste de la dosis. Sin embargo, el uso de aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

No es necesario un ajuste de la dosis inicial de Sprimeo HCT en pacientes de edad avanzada. Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios farmacológicos de seguridad con aliskiren no revelaron ningún efecto adverso sobre la función nerviosa central, respiratoria o cardiovascular. Los hallazgos durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales fueron consistentes con el potencial irritativo local conocido o los efectos farmacológicos esperados de aliskiren. No se detectó potencial carcinogénico de aliskiren en un estudio de 2 años en ratas ni en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos. Se registraron un caso de adenoma de colon y otro de adenocarcinoma de ciego en ratas a dosis de 1.500 mg/kg/día, pero no fueron estadísticamente significativos. Aliskiren estuvo desprovisto de cualquier potencial mutagénico, toxicidad embriofetal o teratogenicidad. La fertilidad, desarrollo prenatal y desarrollo postnatal no estuvieron afectados en ratas.

Las evaluaciones preclínicas para apoyar la administración de hidroclorotiazida en humanos incluyeron estudios de genotoxicidad *in vitro* y estudios de carcinogénesis en roedores. Se dispone de amplios datos clínicos para hidroclorotiazida y éstos se han incluido en las secciones relevantes.

Los hallazgos observados en los estudios de toxicidad de 2 y 13 semanas fueron consistentes con los observados previamente con las respectivas monoterapias de aliskiren e hidroclorotiazida. No se observaron hallazgos nuevos o inesperados con relevancia para la administración en humanos. Durante los estudios de toxicidad de 13 semanas en ratas se observó un aumento de la vacuolización celular de la zona glomerulosa de la glándula adrenal. Este hallazgo se observó en animales tratados con hidroclorotiazida pero no en los que recibieron solamente aliskiren o el vehículo. No hubo evidencia de que este hallazgo se potenciara con la combinación aliskiren/hidroclorotiazida, ya que solo se evidenció un mínimo incremento en la intensidad en todos los animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Lactosa monohidrato
Almidón de trigo
Povidona
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra
Talco

Recubrimiento:

Talco
Hipromelosa
Macrogol
Dióxido de titanio (E171)
Rojo óxido de hierro (E172)
Amarillo óxido de hierro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PA/Alu/PVC - Alu:
Envases unitarios con 7, 14, 28, 30, 50 o 56 comprimidos.
Envases múltiples con 90, 98 o 280 comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
Envases unitarios con 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 comprimidos.
Envases unitarios (blíster unidosis perforado) con 56 x 1 comprimidos.
Envases múltiples con 280 comprimidos.
Envases múltiples (blíster unidosis perforado) con 98 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases o dosis.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/683/061-080

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

23.06.2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentado en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC se compromete a realizar las actividades de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

No procede.

- **OBLIGACIÓN DE REALIZAR MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| Descripción | Fecha |
|--|---|
| El TAC debe presentar los resultados finales y el informe del ensayo de las actividades de la fase de tratamiento del ensayo ALTITUDE cuando estén disponibles. | 31 Julio 2012 |
| El TAC debe presentar un plan de gestión de riesgos actualizado (PGR) que describa adecuadamente todos los problemas de seguridad, las actividades de farmacovigilancia y las intervenciones diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos. | En un mes tras la Decisión de la Comisión |

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO CON BLISTERS DE PVC/PCTFE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/010 | 7 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/011 | 14 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/012 | 28 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/013 | 30 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/014 | 50 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/015 | 56 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/016 | 56 comprimidos recubiertos con película (56x1; blíster unidosis perforado) |
| EU/1/11/683/017 | 90 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/018 | 98 comprimidos recubiertos con película |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/11/683/001 | 7 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/002 | 14 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/003 | 28 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/004 | 30 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/005 | 50 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/006 | 56 comprimidos recubiertos con película |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)

BLÍSTER (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX) CON BLISTERS DE PVC/PCTFE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
49 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/020 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |
| EU/1/11/683/019 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidosis perforado) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX) CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
30 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 3 envases, cada uno con 30 comprimidos.
49 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/009 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |
| EU/1/11/683/007 | 90 comprimidos recubiertos con película (3x30) |
| EU/1/11/683/008 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (INCLUYE BLUE BOX) CON BLISTERS DE PVC/PCTFE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

98 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
280 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/019 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidosis perforado) |
| EU/1/11/683/020 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (INCLUYE BLUE BOX) CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

98 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
280 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
90 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 3 envases, cada uno con 30 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/008 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49) |
| EU/1/11/683/009 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |
| EU/1/11/683/007 | 90 comprimidos recubiertos con película (3x30) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO CON BLISTERS DE PVC/PCTFE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Primeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/030 | 7 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/031 | 14 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/032 | 28 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/033 | 30 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/034 | 50 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/035 | 56 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/036 | 56 comprimidos recubiertos con película (56x1; blíster unidosis perforado) |
| EU/1/11/683/037 | 90 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/038 | 98 comprimidos recubiertos con película |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/11/683/021 | 7 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/022 | 14 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/023 | 28 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/024 | 30 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/025 | 50 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/026 | 56 comprimidos recubiertos con película |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Spimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)

BLÍSTER (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Primeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX) CON BLISTERS DE PVC/PCTFE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
49 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/040 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |
| EU/1/11/683/039 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidosis perforado) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX) CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
30 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 3 envases, cada uno con 30 comprimidos.
49 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/029 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |
| EU/1/11/683/027 | 90 comprimidos recubiertos con película (3x30) |
| EU/1/11/683/028 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (INCLUYE BLUE BOX) CON BLISTERS DE PVC/PCTFE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

98 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
280 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/039 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidosis perforado) |
| EU/1/11/683/040 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (INCLUYE BLUE BOX) CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

98 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
280 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
90 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 3 envases, cada uno con 30 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/028 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49) |
| EU/1/11/683/029 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |
| EU/1/11/683/027 | 90 comprimidos recubiertos con película (3x30) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO CON BLISTERS DE PVC/PCTFE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/050 | 7 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/051 | 14 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/052 | 28 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/053 | 30 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/054 | 50 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/055 | 56 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/056 | 56 comprimidos recubiertos con película (56x1; blíster unidosis perforado) |
| EU/1/11/683/057 | 90 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/058 | 98 comprimidos recubiertos con película |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/11/683/041 | 7 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/042 | 14 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/043 | 28 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/044 | 30 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/045 | 50 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/046 | 56 comprimidos recubiertos con película |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)

BLÍSTER (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX) CON BLISTERS DE PVC/PCTFE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
49 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/060 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |
| EU/1/11/683/059 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidosis perforado) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX) CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
30 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 3 envases, cada uno con 30 comprimidos.
49 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/049 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |
| EU/1/11/683/047 | 90 comprimidos recubiertos con película (3x30) |
| EU/1/11/683/048 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (INCLUYE BLUE BOX) CON BLISTERS DE PVC/PCTFE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

98 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
280 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/059 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidosis perforado) |
| EU/1/11/683/060 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (INCLUYE BLUE BOX) CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

98 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
280 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
90 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 3 envases, cada uno con 30 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/048 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49) |
| EU/1/11/683/049 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |
| EU/1/11/683/047 | 90 comprimidos recubiertos con película (3x30) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO CON BLISTERS DE PVC/PCTFE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Primeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/070 | 7 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/071 | 14 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/072 | 28 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/073 | 30 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/074 | 50 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/075 | 56 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/076 | 56 comprimidos recubiertos con película (56x1; blíster unidosis perforado) |
| EU/1/11/683/077 | 90 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/078 | 98 comprimidos recubiertos con película |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Primeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/11/683/061 | 7 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/062 | 14 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/063 | 28 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/064 | 30 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/065 | 50 comprimidos recubiertos con película |
| EU/1/11/683/066 | 56 comprimidos recubiertos con película |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Spimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)

BLÍSTER (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Primeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX) CON BLISTERS DE PVC/PCTFE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
49 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/080 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |
| EU/1/11/683/079 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidosis perforado) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX) CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
30 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 3 envases, cada uno con 30 comprimidos.
49 comprimidos recubiertos con película
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/069 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |
| EU/1/11/683/067 | 90 comprimidos recubiertos con película (3x30) |
| EU/1/11/683/068 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (INCLUYE BLUE BOX) CON BLISTERS DE PVC/PCTFE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

98 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
280 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/079 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidosis perforado) |
| EU/1/11/683/080 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (INCLUYE BLUE BOX) CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y almidón de trigo.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

98 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
280 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
90 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple que contiene 3 envases, cada uno con 30 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/11/683/068 | 98 comprimidos recubiertos con película (2x49) |
| EU/1/11/683/069 | 280 comprimidos recubiertos con película (20x14) |
| EU/1/11/683/067 | 90 comprimidos recubiertos con película (3x30) |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/hidroclorotiazida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Sprimeo HCT y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Sprimeo HCT
3. Cómo tomar Sprimeo HCT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sprimeo HCT
6. Información adicional

1. QUÉ ES SPRIMEO HCT Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Los comprimidos de Sprimeo HCT contienen dos sustancias activas llamadas aliskiren e hidroclorotiazida. Las dos sustancias ayudan a controlar la presión arterial alta (hipertensión).

Aliskiren es una sustancia que pertenece a una nueva clase de medicamentos llamados inhibidores de la renina. Éstos reducen la cantidad de angiotensina II que el organismo puede producir. La angiotensina II causa un estrechamiento de los vasos sanguíneos, lo que aumenta la presión arterial. La reducción de los niveles de angiotensina II permite que los vasos sanguíneos se relajen, lo que disminuye la presión arterial.

La hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos llamados diuréticos tiazídicos. La hidroclorotiazida aumenta la eliminación de orina, lo cual también disminuye la presión arterial.

La hipertensión aumenta la carga de trabajo del corazón y de las arterias. Si esto continúa durante mucho tiempo, se pueden dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones, lo que puede provocar ictus, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o insuficiencia renal. La disminución de la presión arterial al nivel normal reduce el riesgo de desarrollar estas enfermedades.

Sprimeo HCT se utiliza para tratar la presión arterial alta.

2. ANTES DE TOMAR SPRIMEO HCT

No tome Sprimeo HCT

- si es alérgico (hipersensible) a aliskiren o hidroclorotiazida, a medicamentos derivados de las sulfonamidas (medicamentos utilizados para tratar infecciones del pecho o de la orina) o a cualquiera de los demás componentes de Sprimeo HCT. Si cree que puede ser alérgico, no tome Sprimeo HCT y pida consejo a su médico.
- si alguna vez ha experimentado los siguientes tipos de angioedema (dificultad al respirar, o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua):
 - angioedema al tomar aliskiren.
 - angioedema hereditario.
 - angioedema de causa desconocida.
- si está embarazada de más de 3 meses. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar Sprimeo HCT también al inicio de su embarazo - ver sección Embarazo).
- si se encuentra entre el tercer y noveno mes del embarazo.
- si tiene problemas graves de hígado o riñón.
- si no puede orinar (anuria).
- si los niveles de potasio o sodio en sangre son demasiado bajos a pesar del tratamiento.
- si los niveles de calcio en sangre son demasiado altos a pesar del tratamiento.
- si tiene gota (cristales de ácido úrico en las articulaciones).
- si está tomando ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica), itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos) o quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco).
- si tiene diabetes mellitus o insuficiencia renal y está siendo tratado con alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, no tome Sprimeo HCT e informe a su médico.

Tenga especial cuidado con Sprimeo HCT

- si tiene insuficiencia renal, su médico considerará cuidadosamente si Sprimeo HCT es apropiado para usted y puede querer controlarlo cuidadosamente.
- si ha sido sometido a un trasplante de riñón.
- si sufre de problemas de hígado.
- si sufre de problemas de corazón.
- si experimenta angioedema (dificultad al respirar, o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua). Si esto ocurre, deje de tomar Sprimeo HCT y contacte con su médico.
- si tiene diabetes (nivel alto de azúcar en sangre).
- si tiene un alto nivel de colesterol o triglicéridos en sangre.
- si sufre una enfermedad llamada lupus eritematoso (también llamada “lupus” o “LES”).
- si sufre alergia o asma.
- si está tomando alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- si sigue una dieta baja en sal.

- si presenta signos o síntomas tales como sed anormal, boca seca, debilidad generalizada, somnolencia, dolor muscular o calambres, náuseas, vómitos, o latido del corazón anormalmente rápido que puede indicar un efecto excesivo de la hidroclorotiazida (contenida en Sprimeo HCT).
- si experimenta reacciones cutáneas como erupción tras la exposición al sol.
- si experimenta una disminución de la visión o dolor en el ojo. Éstos pueden ser síntomas de un aumento de la presión ocular y pueden aparecer en cuestión de horas a semanas de la administración de Sprimeo HCT. Si no se trata, esto puede producir un deterioro permanente de la visión.

Informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Sprimeo HCT al inicio del embarazo (3 primeros meses) y en ningún caso deberá utilizarse a partir del tercer mes de embarazo porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección Embarazo).

No se recomienda el uso de Sprimeo HCT en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Es especialmente importante informar a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- litio (un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de depresión).
- medicamentos o sustancias que puedan aumentar la cantidad de potasio en sangre. Estos incluyen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina.
- medicamentos que pueden reducir la cantidad de potasio en sangre, tales como diuréticos (medicamentos para orinar), corticosteroides, laxantes, carbenoxolona, anfotericina o penicilina G.
- medicamentos que pueden inducir «torsades de pointes» (latido irregular del corazón), tales como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para tratar los problemas del corazón) y algunos antipsicóticos.
- medicamentos que pueden reducir la cantidad de sodio en sangre, tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiépilépticos (carbamazepina).
- analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2).
- medicamentos para disminuir la presión arterial, incluyendo metildopa.
- medicamentos para aumentar la presión arterial tales como noradrenalina o adrenalina.
- digoxina u otros glucósidos digitálicos (medicamentos utilizados para tratar problemas de corazón).
- vitamina D y sales de calcio.
- medicamentos para tratar la diabetes (medicamentos orales como la metformina o insulinas).
- medicamentos que pueden aumentar los niveles de azúcar en sangre, tales como betabloqueantes y diazóxido.
- medicamentos para tratar la gota, tales como alopurinol.
- medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratar diferentes trastornos como retortijones gastrointestinales, espasmos de la vejiga urinaria, asma, mareo causado por movimiento, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como ayuda en la anestesia).
- amantadina (un medicamento utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson, también utilizado para tratar o prevenir ciertas enfermedades producidas por virus).
- colestiramina, colestipol u otras resinas (sustancias utilizadas principalmente para tratar niveles altos de lípidos en sangre).

- medicamentos citotóxicos (utilizados para tratar el cáncer), tales como metotrexato o ciclofosfamida.
- relajantes musculares (medicamentos para relajar los músculos que se utilizan durante las operaciones).
- alcohol, pastillas para dormir y anestésicos (medicamentos para los pacientes que van a ser sometidos a una operación y otros procesos).
- medios de contraste yodados (agentes utilizados en exploraciones por la imagen).
- medicamentos para la artritis.

Su médico puede tener que cambiar su dosis y/o tomar otras precauciones si está usando alguno de los siguientes medicamentos:

- furosemida, un medicamento que pertenece al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utiliza para aumentar la cantidad de orina.
- algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones, tales como ketoconazol.
- verapamilo, un medicamento utilizado para disminuir la tensión arterial, corregir el ritmo cardíaco o tratar una angina de pecho.

Toma de Sprimeo HCT con los alimentos y bebidas

Debe tomar Sprimeo HCT con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar Sprimeo HCT junto con zumo de pomelo.

Embarazo

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Sprimeo HCT antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada, y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en vez de Sprimeo HCT. No se recomienda utilizar Sprimeo HCT durante el embarazo, y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

Lactancia

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Sprimeo HCT a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle otro tratamiento si quiere dar el pecho.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Como con muchos otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta, este medicamento puede hacer que se sienta mareado. Si experimenta este síntoma, no conduzca o utilice herramientas o máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Sprimeo HCT

Sprimeo HCT contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Sprimeo HCT contiene almidón de trigo. Es adecuado para personas con enfermedad celíaca. Los pacientes con alergia al trigo (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR SPRIMEO HCT

Siga exactamente las instrucciones de administración de Sprimeo HCT indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal de Sprimeo HCT es un comprimido al día. Trague el comprimido entero con un poco de agua. Debe tomar Sprimeo HCT con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar Sprimeo HCT junto con zumo de pomelo. Durante su tratamiento, su médico puede ajustar su dosis dependiendo de la respuesta de su presión arterial.

Sprimeo HCT puede haberle sido recetado porque su tratamiento anterior no disminuyó suficientemente su presión arterial. Si este es el caso, su médico le explicará como cambiar de aquel tratamiento a Sprimeo HCT.

Si toma más Sprimeo HCT del que debiera

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de Sprimeo HCT, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que necesite asistencia médica.

Si olvidó tomar Sprimeo HCT

Si olvidó tomar una dosis de este medicamento, tómela en cuanto lo recuerde y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Sin embargo, si ya casi es hora de tomar la siguiente dosis, tome sólo el siguiente comprimido a la hora habitual. **No tome** una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

No deje de tomar este medicamento, incluso si se siente bien (a no ser que su médico se lo diga). Las personas hipertensas a menudo no notan ningún síntoma de su problema. Muchos pueden sentirse normales. Es muy importante que tome este medicamento exactamente como le ha indicado su médico para obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de efectos adversos. Mantenga las visitas con su médico aunque se encuentre bien.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Sprimeo HCT puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. Puede que tenga que dejar de tomar Sprimeo HCT.

Los efectos adversos observados en ensayos clínicos con pacientes tratados con Sprimeo HCT fueron: Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Diarrea

Como para cualquier combinación de dos sustancias activas, no pueden excluirse los efectos adversos asociados a cada uno de los componentes individuales.

Aliskiren:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Diarrea
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Niveles elevados de potasio en sangre
- Mareo

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Erupción cutánea (esto también puede ser un signo de una reacción alérgica o angioedema – ver a continuación efectos adversos “Raros”)
- Problemas de riñón que incluyen insuficiencia renal aguda (producción de orina seriamente disminuida)
- Hinchazón de manos, tobillos o pies (edema periférico)
- Reacciones cutáneas graves (necrosis epidérmica tóxica y/o reacciones en la mucosa bucal – enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre)
- Hipotensión

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) y angioedema (cuyos síntomas pueden incluir dificultad al respirar o tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua, mareo)
- Aumento de los niveles de creatinina en sangre

Hidroclorotiazida:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Nivel bajo de potasio en sangre
- Aumento de los lípidos en sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Nivel alto de ácido úrico en sangre
- Nivel bajo de magnesio en sangre
- Nivel bajo de sodio en sangre
- Mareo, desmayo al ponerse de pie
- Reducción del apetito
- Náuseas y vómitos
- Erupción con picor y otros tipos de erupción
- Incapacidad para alcanzar o mantener una erección

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Nivel bajo de plaquetas en sangre (algunas veces con sangrado o moretón debajo de la piel)
- Nivel alto de calcio en sangre
- Nivel alto de azúcar en sangre
- Empeoramiento del estado metabólico diabético
- Estado de ánimo triste (depresión)
- Alteraciones del sueño
- Mareo
- Dolor de cabeza
- Hormigueo o entumecimiento
- Trastorno de la visión
- Latido del corazón irregular
- Malestar abdominal
- Estreñimiento
- Diarrea
- Alteraciones del hígado que puede presentarse junto con piel y ojos de color amarillo
- Aumento de la sensibilidad de la piel al sol
- Azúcar en la orina

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes):

- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca, mayor frecuencia de infecciones (nivel bajo o muy bajo de glóbulos blancos)
- Piel pálida, cansancio, falta de aliento, orina oscura (anemia hemolítica)
- Erupción, picor, urticaria, dificultad al respirar o tragar, mareo (reacciones de hipersensibilidad)
- Confusión, cansancio, contracciones y espasmos musculares, respiración rápida (alcalosis hipoclorémica)
- Dificultad al respirar con fiebre, tos, sibilancia, falta de aliento (distrés respiratorio, incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
- Dolor severo en la parte superior del estómago (pancreatitis)
- Erupción facial, dolor en las articulaciones, alteración muscular, fiebre (lupus eritematoso)
- Inflamación de los vasos sanguíneos con síntomas tales como erupción, manchas rojo-purpúreas, fiebre (vasculitis)
- Enfermedad grave de la piel que causa erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (necrolisis epidérmica tóxica)

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Debilidad
- Moretones e infecciones frecuentes (anemia aplásica)
- Disminución de la visión o dolor en los ojos debido a una presión ocular alta (posibles signos de glaucoma agudo de ángulo cerrado)
- Enfermedad grave de la piel que causa erupción, piel roja, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (eritema multiforme)
- Espasmo muscular
- Producción de orina gravemente disminuida (posibles signos de alteración renal o insuficiencia renal), debilidad (astenia)
- Fiebre

5. CONSERVACIÓN DE SPRIMEO HCT

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Sprimeo HCT después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Sprimeo HCT

- Cada comprimido recubierto con película de Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Los demás componentes son: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidrato, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, talco, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio (E171).
- Cada comprimido recubierto con película de Sprimeo HCT 150 mg/25 mg contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida. Los demás componentes son: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidrato, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, talco, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio (E171), rojo óxido de hierro (E172), amarillo óxido de hierro (E172).
- Cada comprimido recubierto con película de Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg contiene 300 mg aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Los demás componentes son: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidrato, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, talco, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio (E171), rojo óxido de hierro (E172), negro óxido de hierro (E172).
- Cada comprimido recubierto con película de Sprimeo HCT 300 mg/25 mg contiene 300 mg aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida. Los demás componentes son: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidrato, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, talco, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio (E171), rojo óxido de hierro (E172), amarillo óxido de hierro (E172).

Aspecto de Sprimeo HCT y contenido del envase

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película ovalados, de color blanco, marcados con “LCI” en una cara y “NVR” en la otra.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película ovalados, de color amarillo pálido, marcados con “CLL” en una cara y “NVR” en la otra.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película ovalados, de color blanco violáceo, marcados con “CVI” en una cara y “NVR” en la otra.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo claro, marcados con “CVV” en una cara “NVR” en la otra.

Sprimeo HCT esta disponible en envases con 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, o 98 comprimidos.

Los envases con 90 (3x30), 98 (2x49) o 280 (20x14) comprimidos son envases múltiples.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase o dosis.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada