

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipients : Chaque comprimé contient 25 mg de lactose monohydraté et 24,5 mg d'amidon de blé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, biconvexe, ovoïde portant l'inscription « LCI » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes.

Sprimeo HCT est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Sprimeo HCT est indiqué en traitement de substitution chez les patients dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide co-administrés à la même dose que dans l'association.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose recommandée de Sprimeo HCT est d'un comprimé par jour. Sprimeo HCT doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Sprimeo HCT ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

L'effet antihypertenseur se manifeste pleinement en 1 semaine et l'effet maximal est généralement observé en 4 semaines.

Posologie chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie

Une titration de la dose individuelle de chacun des deux composants peut être recommandée avant de passer à l'association fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Sprimeo HCT 150 mg /12,5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren 150 mg ou l'hydrochlorothiazide 12,5 mg en monothérapie.

Si la pression artérielle reste non contrôlée après 2-4 semaines de traitement, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg/25 mg par jour de Sprimeo HCT. La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Posologie en traitement de substitution

Pour des raisons de commodité, les patients traités par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide sous forme de comprimés séparés peuvent prendre à la place un comprimé de l'association fixe Sprimeo HCT contenant les mêmes doses de composants.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation de Sprimeo HCT est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). L'utilisation concomitante de Sprimeo HCT avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Patients âgés (plus de 65 ans)

La dose initiale recommandée d'aliskiren chez les patients âgés est de 150 mg. Chez la plupart des patients âgés aucune réduction supplémentaire cliniquement significative de la pression artérielle n'est observée avec une augmentation de la dose à 300 mg.

Enfants et adolescents

Sprimeo HCT ne doit pas être utilisé chez l'enfant et les adolescents en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1) ou à d'autres dérivés sulfamidés.
- Antécédents d'angioœdèmes avec l'aliskiren.
- Angioœdème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).
- Anurie.
- Insuffisance rénale sévère (DFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la glycoprotéine-P (gp-P), ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine) (voir rubrique 4.5).
- L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Des cas d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie, et des modifications de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez des sujets prédisposés, en particulier lors de l'association de médicaments agissant sur ce système (voir rubrique 5.1). Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'association d'aliskiren avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) n'est donc pas recommandé.

L'utilisation de l'aliskiren en association avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance cardiaque

L'aliskiren doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère (classe fonctionnelle III-IV de la New York Heart Association (NYHA)). Sprimeo HCT doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque en raison de données limitées concernant l'efficacité clinique et la tolérance.

Angioédèmes

Comme avec d'autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des angioédèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioédème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont été rapportés chez des patients traités par l'aliskiren.

Un certain nombre de ces patients avaient des antécédents d'angioédème ou des symptômes évocateurs d'un angioédème, qui, dans certains cas, avaient fait suite à l'utilisation d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioédème, incluant les inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) (voir rubrique 4.8).

Les patients ayant des antécédents d'angioédème peuvent avoir un risque accru de développer un angioédème pendant le traitement par l'aliskiren (voir rubriques 4.3 et 4.8). Des précautions doivent donc être prises en cas de prescription d'aliskiren chez les patients ayant des antécédents d'angioédème et ces patients doivent être surveillés étroitement pendant le traitement (voir rubrique 4.8), en particulier en début de traitement.

En cas de survenue d'un angioédème, Sprimeo HCT doit être rapidement arrêté et un traitement approprié ainsi qu'une surveillance doivent être mis en place jusqu'à disparition complète et durable des signes et des symptômes. De l'adrénaline doit être administrée en cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx. De plus, des mesures nécessaires doivent être mises en place afin de maintenir les voies aériennes dégagées.

Patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique

Chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique, telle qu'observée chez les patients recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Sprimeo HCT. Sprimeo HCT doit être utilisé uniquement après normalisation de toute déplétion sodée et/ou volémique préexistante.

Déséquilibre électrolytique

Le traitement par Sprimeo HCT ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide Sprimeo HCT doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique. Bien que les diurétiques thiazidiques puissent entraîner le développement d'une hypokaliémie, l'administration concomitante d'aliskiren peut réduire l'hypokaliémie induite par le diurétique. Le risque d'hypokaliémie est plus élevé chez les patients présentant une cirrhose hépatique, les patients présentant une diurèse importante, les patients ayant un apport oral d'électrolytes inadéquat et les patients recevant un traitement concomitant avec des corticoïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) (voir rubriques 4.5 et 4.8).

A l'inverse, des augmentations de la kaliémie ont été observées avec l'aliskiren au cours de la commercialisation et celles-ci peuvent être exacerbées par l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA ou par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Conformément à la pratique clinique courante, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale y compris les électrolytes sériques si une administration concomitante est jugée nécessaire. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Sprimeo HCT, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Il n'a pas été mis en évidence que Sprimeo HCT pouvait réduire ou prévenir l'hyponatrémie induite par les diurétiques. En général, la déplétion chlorée est légère et ne nécessite pas de traitement.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire de calcium et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Sprimeo HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration de Sprimeo HCT chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques, notamment les taux de potassium, de créatinine et d'acide urique. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une anurie (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ($DFG \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Il n'existe pas de données concernant l'administration de Sprimeo HCT chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Comme pour les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré en présence de conditions prédisposant à une dysfonction rénale telles qu'une hypovolémie (ex. due à une perte de sang, à une diarrhée sévère ou prolongée, à des vomissements prolongés, etc.), une maladie cardiaque, une maladie hépatique, un diabète ou une maladie rénale. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²). Une insuffisance rénale aiguë, réversible à l'arrêt du traitement, a été rapportée chez des patients à risque recevant l'aliskiren au cours de sa commercialisation. En cas de survenue de tout signe d'insuffisance rénale, l'aliskiren doit être rapidement arrêté.

Insuffisance hépatique

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une hépatopathie évolutive, car des modifications mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Sprimeo HCT chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Du fait du composant hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Sprimeo HCT chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Inhibiteurs modérés de la gp-P

L'administration concomitante de 300 mg d'aliskiren avec 200 mg de kétoconazole ou 240 mg de vérapamil a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec des inhibiteurs modérés de la gp-P tels que le kétoconazole ou le vérapamil (voir rubrique 4.5).

Rétrécissement des valves aortiques et mitrales, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière s'impose chez les patients qui présentent un rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Sténose de l'artère rénale et hypertension rénovasculaire

On ne dispose d'aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés concernant l'utilisation de Sprimeo HCT chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, ou une sténose sur rein unique. Toutefois, comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, le risque d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale sévère aiguë, est augmenté lorsque les patients présentant une sténose de l'artère rénale sont traités par l'aliskiren. Par conséquent, des précautions doivent être prises chez ces patients. En cas de survenue d'une insuffisance rénale, le traitement doit être arrêté.

Lupus érythémateux

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.

Effets métaboliques et endocriniens

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol et triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux chez les patients diabétiques. L'utilisation concomitante de Sprimeo HCT avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète (voir rubrique 4.3).

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique (voir rubrique 4.3). L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique du fait de la diminution de sa clairance et peut entraîner ou exacerber une hyperuricémie préexistante, ainsi que précipiter des crises de goutte chez les patients prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Sprimeo HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité lors du traitement par Sprimeo HCT. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aigüe et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

Général

En cas de diarrhée sévère et persistante, le traitement par Sprimeo HCT doit être arrêté.

Comme avec tout agent antihypertenseur, une diminution excessive de la pression artérielle chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cardiovasculaire ischémique peut provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients, mais elles sont plus susceptibles de se produire chez les patients allergiques et asthmatiques.

Excipients

Sprimeo HCT contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Sprimeo HCT contient de l'amidon de blé. Il peut être administré en cas de maladie cœliaque. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Informations sur les interactions de Sprimeo HCT

Médicaments agissant sur la kaliémie : L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide est atténué par l'effet d'épargne potassique de l'aliskiren. Cependant, cet effet de l'hydrochlorothiazide sur le potassium sérique est susceptible d'être potentialisé par d'autres médicaments associés à une déplétion potassique et à une hypokaliémie (par exemple les autres diurétiques hypokaliémiants, les corticoïdes, les laxatifs, l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'amphotéricine, la carbénoxolone, la pénicilline G, les dérivés de l'acide acétylsalicylique). A l'inverse, l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA, d'AINS ou de substances augmentant la kaliémie (ex. diurétiques épargneurs du potassium, suppléments potassiques, substituts de sel contenant du potassium, héparine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie. Si une administration concomitante avec une substance agissant sur la kaliémie est jugée nécessaire, des précautions devront être prises. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments influencés par des perturbations de la kaliémie : Il est recommandé de contrôler régulièrement la kaliémie lorsque Sprimeo HCT est administré avec des médicaments qui sont influencés par des perturbations de la kaliémie (par exemple glucosides digitaliques, antiarythmiques).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs : Comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. Les AINS peuvent aussi diminuer les effets diurétiques et antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide.

Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (patients déshydratés ou patients âgés) l'administration concomitante d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide avec les AINS peut aggraver la détérioration de la fonction rénale, y compris jusqu'à une possible insuffisance rénale aiguë, qui est généralement réversible. Par conséquent, l'administration de Sprimeo HCT avec un AINS nécessite donc des précautions, en particulier chez les patients âgés.

Autres agents antihypertenseurs : L'effet antihypertenseur de Sprimeo HCT peut être majoré en cas d'administration concomitante d'autres agents antihypertenseurs.

Informations supplémentaires sur les interactions de l'aliskiren

L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique de l'aliskiren comprennent l'acénocoumarol, l'aténolol, le célécoxib, le fénofibrate, la pioglitazone, l'allopurinol, l'isosorbide-5-mononitrate, la digoxine, la metformine, l'amlodipine, l'atorvastatine, la cimétidine et l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été identifiée. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie de l'aliskiren ou de ces médicaments co-administrés n'est nécessaire.

Interactions avec la glycoprotéine-P : Au cours d'études précliniques, MDR1/Mdr1a/1b (gp-P) est apparu comme le principal système d'efflux impliqué dans l'absorption intestinale et l'excrétion biliaire d'aliskiren. La rifampicine, qui est un inducteur de la gp-P, a réduit la biodisponibilité de l'aliskiren d'environ 50 % dans une étude clinique. Les autres inducteurs de la gp-P (millepertuis) peuvent réduire la biodisponibilité de l'aliskiren. Bien que ceci n'ait pas été étudié pour l'aliskiren, la gp-P est connue pour contrôler également l'absorption tissulaire d'un grand nombre de substrats et les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter le rapport de la concentration tissulaire sur la concentration plasmatique. C'est pourquoi, les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter les concentrations tissulaires de façon plus importante que les concentrations plasmatiques. Le potentiel d'interactions médicamenteuses au site gp-P dépendra probablement du degré d'inhibition de ce transporteur.

Inhibiteurs puissants de la gp-P : Une étude d'interaction médicamenteuse en dose unique chez des volontaires sains a montré que la ciclosporine (200 et 600 mg) augmente la C_{max} de 75 mg d'aliskiren d'environ 2,5 fois et l'ASC d'environ 5 fois. L'augmentation peut être plus importante avec des doses d'aliskiren plus élevées. Chez des volontaires sains, l'itraconazole (100 mg) augmente l'ASC et la C_{max} de l'aliskiren (150 mg) de 6,5 fois et de 5,8 fois, respectivement. Aussi, l'administration concomitante d'aliskiren avec des inhibiteurs puissants de la gp-P est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs modérés de la gp-P : L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg) ou de vérapamil (240 mg) avec l'aliskiren (300 mg) a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. En présence de kétoconazole ou de vérapamil, on s'attend à ce que les taux plasmatiques d'aliskiren atteignent les valeurs que l'on obtiendrait en cas de doublement de la dose d'aliskiren ; au cours d'études cliniques contrôlées, l'administration de doses d'aliskiren allant jusqu'à 600 mg, soit le double de la dose thérapeutique maximale recommandée, s'est avérée bien tolérée. Les études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'aliskiren et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale d'aliskiren et diminue l'excrétion biliaire. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec le kétoconazole, le vérapamil ou d'autres inhibiteurs modérés de la gp-P (clarithromycine, télichromycine, érythromycine, amiodarone).

Substrats de la gp-P ou inhibiteurs faibles : Aucune interaction pertinente avec l'aténolol, la digoxine, l'amlodipine ou la cimétidine n'a été observée. En cas d'administration avec l'atorvastatine (80 mg), l'ASC et la C_{max} d'aliskiren (300 mg) à l'état d'équilibre ont augmenté de 50 %.

Inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP) : Des études précliniques ont montré que l'aliskiren pourrait être un substrat des polypeptides transporteurs des anions organiques. Il existe donc une interaction potentielle entre les inhibiteurs des OATP et l'aliskiren lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante (voir interaction avec le jus de pamplemousse).

Jus de pamplemousse : La prise de jus de pamplemousse avec l'aliskiren a entraîné une diminution de l'ASC et de la C_{max} de l'aliskiren. La prise concomitante avec 150 mg d'aliskiren a entraîné une diminution de 61 % de l'ASC de l'aliskiren et celle avec 300 mg d'aliskiren a entraîné une diminution de 38 % de l'ASC de l'aliskiren. Cette diminution est probablement due à une inhibition, par le jus de pamplemousse, des polypeptides transporteurs des anions organiques, résultant en une diminution de l'absorption de l'aliskiren au niveau du tractus gastro-intestinal. Par conséquent, en raison du risque d'échec thérapeutique, Sprimeo HCT ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Furosémide : Lorsque l'aliskiren a été co-administré avec le furosémide, l'ASC et la C_{max} du furosémide ont été diminuées de 28 % et 49 % respectivement. Il est donc recommandé de surveiller les effets du traitement par le furosémide lors de l'instauration et de l'ajustement du traitement afin d'éviter une éventuelle insuffisance de l'effet en cas de surcharge volémique.

Warfarine : Les effets de l'aliskiren sur la pharmacocinétique de la warfarine n'ont pas été étudiés.

Aliments : Les repas à haute teneur en graisse réduisent de façon substantielle l'absorption de l'aliskiren.

Informations supplémentaires sur les interactions de l'hydrochlorothiazide

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques en cas d'administration concomitante :

Lithium : Les diurétiques thiazidiques diminuant la clairance rénale du lithium, le risque de toxicité du lithium peut donc être majoré avec l'hydrochlorothiazide. La co-administration de lithium et d'hydrochlorothiazide n'est pas recommandée. Si cette association s'avère indispensable, la lithémie doit être surveillée étroitement pendant le traitement concomitant.

Médicaments pouvant induire des torsades de pointes : En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments pouvant induire des torsades de pointes, en particulier les antiarythmiques de classe Ia et de classe III et certains antipsychotiques.

Médicaments affectant la natrémie : L'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.

Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline) : L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.

Digoxine ou autres digitaliques : Des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

Vitamine D et sels de calcium : L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux) : Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4). La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

Bêta-bloquants et diazoxide : Le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêta-bloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.

Médicaments anti-goutteux : Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments uricosuriques car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfapyrazole peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.

Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique : Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.

Amantadine : Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables de l'amantadine.

Résines échangeuses d'ions : L'absorption des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets sub-thérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Cependant, échelonner les prises d'hydrochlorothiazide et de résines de façon à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 heures avant ou de 4 à 6 heures après l'administration de résines pourrait potentiellement minimiser cette interaction.

Agents cytotoxiques : Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (ex. cyclophosphamide, méthotrexate), et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

Myorelaxants non dépolarisants : Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des myorelaxants, tels que les dérivés du curare.

Alcool, barbituriques ou narcotiques : L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont également un effet hypotenseur (ex. par réduction de l'activité du système nerveux central sympathique ou par effet vasodilatateur direct) peut potentialiser une hypotension orthostatique.

Méthylidopa : Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylidopa.

Produits de contraste iodés : En cas de déshydratation induite par les diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier en cas d'administration de doses élevées de produits contenant de l'iode. Les patients doivent être réhydratés avant l'administration.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'aliskiren chez la femme enceinte. L'aliskiren n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin (voir rubrique 5.3). D'autres substances agissant directement sur le SRAA ont été associées à la survenue de malformations fœtales sévères et de décès néonataux en cas d'utilisation pendant le second et le troisième trimestres. Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Il n'a pas été mené d'études cliniques spécifiques avec cette association, par conséquent, Sprimeo HCT ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse ni chez les femmes envisageant une grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3). En cas de grossesse envisagée, le passage à un autre traitement alternatif adapté doit être effectué à l'avance. Si une grossesse est détectée pendant le traitement, Sprimeo HCT doit être interrompu dès que possible.

Allaitement

Chez l'homme, on ignore si l'aliskiren est excrété dans le lait maternel. Chez la ratte, l'aliskiren était excrété dans le lait.

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation.

L'utilisation de Sprimeo HCT pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Sprimeo HCT est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il est peu probable que Sprimeo HCT ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, l'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de tout traitement antihypertenseur.

4.8 Effets indésirables

Aliskiren/hydrochlorothiazide en association

La sécurité d'emploi de Sprimeo HCT a été évaluée dans 9 études cliniques menées chez plus de 3 900 patients, dont plus de 700 patients traités pendant plus de 6 mois et 190 patients pendant plus d'un an. Aucun lien n'a été observé entre l'incidence des effets indésirables et le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle ou le groupe ethnique. L'incidence globale des effets indésirables rapportés chez les patients traités par Sprimeo HCT à des doses allant jusqu'à 300 mg/25 mg a été comparable à celle observée avec le placebo. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire et ils n'ont nécessité que peu fréquemment une interruption du traitement. La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquemment observé avec Sprimeo HCT. Les effets indésirables rapportés précédemment avec un des composants de Sprimeo HCT (aliskiren et hydrochlorothiazide) et listés dans les paragraphes respectifs de chaque composant peuvent survenir avec Sprimeo HCT.

La fréquence des effets indésirables présentés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections gastro-intestinales

Fréquent :	Diarrhée
------------	----------

Diarrhée : La diarrhée est un effet indésirable dose-dépendant pour l'aliskiren. Dans les études cliniques contrôlées, l'incidence de la diarrhée chez les patients traités par Sprimeo HCT a été de 1,3 % par rapport à 1,4 % pour les patients recevant l'aliskiren ou de 1,9 % pour les patients recevant l'hydrochlorothiazide.

Kaliémie : Dans une vaste étude clinique contrôlée contre placebo, les effets contraires de l'aliskiren (150 mg ou 300 mg) et de l'hydrochlorothiazide (12,5 mg ou 25 mg) sur la kaliémie se sont à peu près compensés mutuellement chez de nombreux patients. Chez d'autres patients, l'un ou l'autre des effets peut être dominant. La kaliémie doit être surveillée régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique chez les patients à risque (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Informations supplémentaires sur chacun des composants

D'autres effets indésirables rapportés antérieurement avec un des deux composants peuvent survenir avec Sprimeo HCT, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques.

Aliskiren

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec l'aliskiren à des doses allant jusqu'à 300 mg a été comparable à celle observée avec le placebo. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire, et n'ont nécessité que peu fréquemment une interruption du traitement. La diarrhée constitue l'effet indésirable le plus fréquent.

Les effets indésirables connus de l'aliskiren sont présentés dans le tableau ci-dessous en utilisant la même convention que celle décrite précédemment pour l'association fixe.

Affections du système nerveux	
Fréquent :	Sensations vertigineuses
Affections vasculaires	
Peu fréquent :	Hypotension
Affections gastrointestinales	
Fréquent :	Diarrhée
Affections du système immunitaire	
Rare :	Réactions d'hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	Rash cutané, réactions cutanées graves, y compris nécrolyse épidermique toxique (NET) et réactions au niveau de la muqueuse buccale
Rare :	Angioédèmes
Affections musculo squelettiques et systémiques	
Fréquent :	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent :	Insuffisance rénale aiguë, altération de la fonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Oedèmes périphériques
Investigations	
Fréquent :	Hyperkaliémie
Rare :	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite
Rare :	Augmentation de la créatinine sanguine

Des angioédèmes et des réactions d'hypersensibilité sont survenus durant le traitement par l'aliskiren. Dans les études cliniques contrôlées, des angioédèmes et des réactions d'hypersensibilité sont rarement survenus durant le traitement par l'aliskiren avec des fréquences comparables à celles observées sous traitement par le placebo ou par les comparateurs.

Des cas d'angioédèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioédème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont également été rapportés au cours de la commercialisation. Un certain nombre de ces patients avaient des antécédents d'angioédème ou des symptômes évocateurs d'un angioédème, qui, dans certains cas, étaient associés à l'administration d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioédème, incluant les inhibiteurs du SRAA (IEC ou ARA).

Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées au cours de la commercialisation.

En cas de signes suggérant une réaction d'hypersensibilité/un angioœdème (en particulier difficultés à respirer ou à avaler, rash, démangeaisons, urticaire ou gonflement du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, sensations vertigineuses) les patients doivent arrêter le traitement et contacter le médecin (voir rubrique 4.4).

Une arthralgie a été rapportée au cours de la commercialisation. Dans certains cas, elle est survenue dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité.

Hémoglobine et hémocrite : De légères diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite (réductions moyennes d'environ 0,05 mmol/l et 0,16 pourcent, respectivement) ont été observées. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'une anémie. Cet effet s'observe également avec d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine, tels que les IEC et les ARA.

Kaliémie : Des augmentations de la kaliémie ont été observées avec l'aliskiren et celles-ci peuvent être exacerbées par l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA ou par les AINS. Conformément à la pratique clinique courante, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale y compris les électrolytes sériques si une administration concomitante est jugée nécessaire. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Au cours de la commercialisation, des altérations de la fonction rénale et des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients à risque (voir rubrique 4.4). Des œdèmes périphériques, une augmentation de la créatinine sanguine ainsi que des réactions cutanées graves, y compris des nécrolyses épidermiques toxiques (NET) et des réactions au niveau de la muqueuse buccale ont également été rapportés.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide a été largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses plus élevées que celle contenues dans Sprimeo HCT. Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques seuls, y compris par l'hydrochlorothiazide :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare :	Thrombopénie, parfois avec purpura
Très rare :	Agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie
Fréquence indéterminée :	Anémie aplasique
Affections du système immunitaire	
Très rare :	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Hypokaliémie
Fréquent :	Hyperuricémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Rare :	Hypercalcémie, hyperglycémie, aggravation du diabète
Très rare :	Alcalose hypochlorémique
Affections psychiatriques	
Rare :	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare :	Sensations vertigineuses, maux de tête, paresthésies
Affections oculaires	
Rare :	Troubles visuels
Fréquence indéterminée :	Glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare :	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare :	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Perte d'appétit, nausées modérées et vomissements
Rare :	Gêne abdominale, constipation, diarrhées
Très rare :	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare :	Cholestase intrahépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Urticaire et autres formes d'éruption
Rare :	Réactions de photosensibilité
Très rare :	Réactions de type lupus érythémateux disséminé cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique
Fréquence indéterminée :	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée :	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée :	Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	Impuissance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence Asthénie, pyrexie
indéterminée :

Investigations

Très fréquent : Elévations du cholestérol et des triglycérides
Rare : Glycosurie

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données sur le traitement d'un surdosage par Primeo HCT. L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren.

Un surdosage avec l'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et à une déshydratation due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les arythmies cardiaques associées à l'utilisation concomitante de glucosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement approprié doit être instauré.

Dans une étude réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT), sous hémodialyse, la clairance dialytique de l'aliskiren a été faible (< 2 % de la clairance orale). Par conséquent, la dialyse n'est pas une mesure appropriée pour traiter une surexposition à l'aliskiren.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Associations d'un inhibiteur de la rénine (aliskiren) avec un diurétique (hydrochlorothiazide), code ATC : C09XA52

Primeo HCT associe deux composants antihypertenseurs pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension essentielle : l'aliskiren appartient à la classe des inhibiteurs directs de la rénine et l'hydrochlorothiazide à la classe des diurétiques thiazidiques. L'association de ces substances ayant des mécanismes d'action complémentaires apporte un effet antihypertenseur additif, en diminuant la pression artérielle de façon plus importante que chaque composant seul.

Aliskiren

L'aliskiren est un inhibiteur direct de la rénine humaine, non peptidique, sélectif et puissant, actif par voie orale.

En inhibant l'enzyme rénine, l'aliskiren inhibe le SRAA au point d'activation, en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et en diminuant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II. Alors que d'autres inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII)) entraînent, par compensation, une élévation de l'activité rénine plasmatique (ARP), le traitement par l'aliskiren diminue l'ARP d'environ 50 à 80 % chez les patients hypertendus. Des réductions similaires ont été observées lorsque l'aliskiren a été associé à d'autres antihypertenseurs. Les conséquences cliniques des effets sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour.

Chez les patients hypertendus, l'administration une fois par jour d'aliskiren à des doses de 150 mg et 300 mg a entraîné des diminutions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique et diastolique qui ont été maintenues pendant toute la durée de l'intervalle de dose de 24 heures (maintien du bénéfice au petit matin) avec un rapport pic/vallée moyen pour la réponse diastolique allant jusqu'à 98 % pour la dose de 300 mg. 85 à 90 % de l'effet antihypertenseur maximal a été observé après 2 semaines de traitement. L'effet antihypertenseur s'est maintenu au cours du traitement à long terme (12 mois), indépendamment de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique.

Des études d'association ont été menées avec l'aliskiren ajouté au diurétique hydrochlorothiazide, à l'inhibiteur calcique amlodipine et au bêta-bloquant aténolol. Ces associations ont été efficaces et bien tolérées.

L'efficacité et la tolérance du traitement par l'aliskiren ont été comparées au traitement par le ramipril au cours d'une étude de non-infériorité de 9 mois conduite chez 901 patients âgés (≥ 65 ans) présentant une hypertension artérielle systolique essentielle. 150 mg ou 300 mg par jour d'aliskiren ou 5 mg ou 10 mg par jour de ramipril ont été administrés pendant 36 semaines en association optionnelle à un traitement additionnel par l'hydrochlorothiazide (12,5 mg ou 25 mg) à la semaine 12, et par l'amlodipine (5 mg ou 10 mg) à la semaine 22. Au cours des 12 premières semaines, l'aliskiren en monothérapie a diminué la pression artérielle systolique/diastolique de 14,0/5,1 mmHg, en comparaison à 11,6/3,6 mmHg pour le ramipril, en accord avec la non-infériorité de l'aliskiren par rapport au ramipril aux doses choisies et les différences de pression artérielle systolique et diastolique étaient statistiquement significatives. La tolérance était comparable dans les deux groupes de traitement, cependant, la toux a été plus fréquemment rapportée avec le traitement par le ramipril qu'avec le traitement par l'aliskiren (14,2 % vs. 4,4 %), alors que la diarrhée a été plus fréquente avec le traitement par l'aliskiren qu'avec le traitement par le ramipril (6,6 % vs. 5,0 %).

Dans une étude de 8 semaines conduite chez 754 patients âgés hypertendus (≥ 65 ans) et chez des patients très âgés (30 % ≥ 75 ans) l'aliskiren aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg a permis une réduction statistiquement significative de la pression artérielle (à la fois systolique et diastolique) supérieure par rapport au placebo. Aucun effet hypotenseur supplémentaire n'a été observé avec 300 mg d'aliskiren par rapport à 150 mg d'aliskiren. Les trois doses ont été bien tolérées chez les patients âgés et très âgés.

Chez les patients traités lors d'études cliniques contrôlées, il n'a pas été mis en évidence d'hypotension survenant après la première dose ou d'effet sur la fréquence cardiaque. A l'arrêt du traitement, la pression artérielle est revenue progressivement à sa valeur initiale en quelques semaines, sans mise en évidence d'un effet rebond sur la pression artérielle ou l'ARP.

Dans une étude de 36 semaines chez 820 patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche d'origine ischémique, il n'a pas été observé avec l'aliskiren de modification dans le remodelage ventriculaire évalué par le volume télésystolique du ventricule gauche par rapport au placebo, en ajout au traitement de fond.

Les taux combinés de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'attaque cardiaque récurrente, d'accident vasculaire cérébral et de mort subite ressuscitée ont été similaires dans le groupe aliskiren et dans le groupe placebo. Toutefois, chez les patients recevant de l'aliskiren, les taux d'hyperkaliémie, d'hypotension et de dysfonction rénale ont été significativement plus élevés par rapport au groupe placebo.

Le bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal de l'aliskiren a été évalué dans une étude randomisée en double insu, contrôlée contre placebo, menée chez 8 606 patients présentant un diabète de type 2 et une maladie rénale chronique (mise en évidence par une protéinurie et/ou un DFG < 60 ml/min/1,73 m²) avec ou sans maladie cardiovasculaire. Chez la majorité des patients, la pression artérielle était bien contrôlée lors de l'inclusion dans l'étude. Le critère d'évaluation principal était un critère composite de complications cardiovasculaires et rénales.

Dans cette étude, l'aliskiren 300 mg a été comparé au placebo, tous deux ajoutés à un traitement conventionnel qui incluait soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine soit un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine. L'étude a été interrompue prématurément parce qu'il était peu probable que l'aliskiren apporte un bénéfice aux participants. Les résultats préliminaires de l'étude ont indiqué un rapport de risque de 1,09 en faveur du placebo pour le critère principal d'évaluation (intervalle de confiance à 95 % : 0,97, 1,22, $p = 0,17$ [bilatéral]). De plus, une augmentation de l'incidence d'événements indésirables graves a été observée avec l'aliskiren par rapport au placebo en termes de complications rénales (4,7 % *versus* 3,3 %), d'hyperkaliémie (36,9 % *versus* 27,1 %), d'hypotension (18,4 % *versus* 14,6 %) et d'accidents vasculaires cérébraux (2,7 % *versus* 2,0 %). L'augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux non fatals a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Hydrochlorothiazide

Le tubule contourné distal rénal est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Le site de liaison principal pour l'action diurétique thiazidique est le récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal qui inhibe le transport du NaCl dans le tubule contourné distal. Les diurétiques thiazidiques agissent en inhibant le cotransporteur Na⁺Cl⁻ par compétition pour le site Cl⁻, ce qui agit ainsi sur les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités à peu près égales et indirectement en réduisant le volume plasmatique par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique, de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire, et une diminution de la kaliémie.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Plus de 3 900 patients hypertendus ont reçu Sprimeo HCT une fois par jour dans les études cliniques.

Chez des patients hypertendus, Sprimeo HCT administré une fois par jour a induit des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique et diastolique qui se sont maintenues entre deux prises pendant la totalité de l'intervalle des 24 heures. L'effet antihypertenseur se manifeste pleinement en 1 semaine et l'effet maximal est généralement observé en 4 semaines. L'effet hypotenseur s'est maintenu pendant un traitement au long cours et il était indépendant de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et du groupe ethnique. L'effet antihypertenseur d'une dose unique de l'association a persisté pendant 24 heures. A l'arrêt du traitement par l'aliskiren (aliskiren avec ou sans ajout d'hydrochlorothiazide), la pression artérielle est revenue progressivement à sa valeur initiale (en 3 à 4 semaines), sans mise en évidence d'un effet rebond.

Sprimeo HCT a été étudié dans une étude contrôlée contre placebo incluant 2 762 patients hypertendus ayant une pression artérielle diastolique ≥ 95 mmHg et < 110 mmHg (pression artérielle initiale moyenne de 153,6/99,2 mmHg). Dans cette étude, Sprimeo HCT administré à des doses de 150 mg/12,5 mg à 300 mg/25 mg a induit des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle (systolique/diastolique) de respectivement 17,6/11,9 mmHg à 21,2/14,3 mmHg, comparées à 7,5/6,9 mmHg avec le placebo. Les réductions supérieures de la pression artérielle observées avec ces doses en association ont également été significativement plus importantes que celles induites par les mêmes doses d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide administrés en monothérapie. L'association d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide a neutralisé l'augmentation réactionnelle de l'ARP causée par l'hydrochlorothiazide.

Chez des patients hypertendus présentant une hypertension marquée (pression artérielle systolique ≥ 160 mmHg et/ou pression artérielle diastolique ≥ 100 mmHg), Sprimeo HCT à des doses de 150 mg/12,5 mg à 300 mg/25 mg administré sans augmentation de la posologie à partir de la monothérapie a induit des taux de contrôle tensionnel systoliques/diastoliques ($< 140/90$ mmHg) significativement plus élevés que les monothérapies respectives. Dans cette population, le passage de 150 mg/12,5 mg à 300 mg/25 mg de Sprimeo HCT a induit des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique/diastolique allant de 20,6/12,4 mmHg à 24,8/14,5 mmHg, significativement supérieures à celles observées avec les monothérapies respectives. La tolérance du traitement en association a été comparable à celui des monothérapies respectives, indépendamment de la sévérité de l'hypertension et de la présence ou l'absence d'un surcroît de risque cardiovasculaire. L'hypotension et les événements indésirables associés ont été peu fréquents avec le traitement en association, sans augmentation de leur incidence chez les patients âgés.

Dans une étude menée chez 880 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 300 mg d'aliskiren, l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg a induit des réductions de la pression artérielle systolique/diastolique de 15,8/11,0 mmHg, significativement supérieures à celles observées avec 300 mg d'aliskiren en monothérapie. Dans une étude menée chez 722 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 25 mg d'hydrochlorothiazide, l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg a induit des réductions de la pression artérielle systolique/diastolique de 16,78/10,7 mmHg, significativement supérieures à celles observées avec 25 mg d'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Dans une autre étude clinique, l'efficacité et la tolérance de Sprimeo HCT ont également été évaluées chez 489 patients hypertendus obèses qui ne répondaient pas à 25 mg d'hydrochlorothiazide (pression artérielle systolique/diastolique initiale de 149,4/96,8 mmHg). Dans cette population difficile à traiter, Sprimeo HCT a induit une diminution de la pression artérielle (systolique/diastolique) de 15,8/11,9 mmHg comparée à 15,4/11,3 mmHg pour l'irbésartan/hydrochlorothiazide, 13,6/10,3 mmHg pour l'amlodipine/hydrochlorothiazide et 8,6/7,9 mmHg pour l'hydrochlorothiazide en monothérapie, avec un profil de tolérance comparable à celui de l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Dans une étude menée chez 183 patients randomisés présentant une hypertension sévère (pression artérielle diastolique moyenne en position assise ≥ 105 et < 120 mmHg), le traitement par l'aliskiren avec ajout optionnel de 25 mg d'hydrochlorothiazide s'est avéré sûr et efficace pour faire baisser la pression artérielle.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aliskiren

Absorption

Après administration orale, le pic des concentrations plasmatiques d'aliskiren est atteint après 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue de l'aliskiren est d'environ 2 à 3 %. Les repas à haute teneur en graisse réduisent la C_{max} de 85 % et l'ASC de 71 %. Après une administration quotidienne en prise unique, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 7 jours et sont environ 2 fois plus élevées qu'après la prise de la dose initiale.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 135 litres, ce qui indique que l'aliskiren se distribue principalement dans l'espace extravasculaire. La liaison de l'aliskiren aux protéines plasmatiques est modérée (47-51 %) et ne dépend pas de la concentration.

Métabolisme et élimination

La demi-vie moyenne est d'environ 40 heures (allant de 34 à 41 heures). L'aliskiren est éliminé principalement dans les selles sous forme inchangée (récupération d'une dose orale radiomarquée = 91 %). Environ 1,4 % de la dose orale totale est métabolisé. L'enzyme responsable de ce métabolisme est le CYP3A4. Après une administration orale, environ 0,6 % de la dose est retrouvé dans les urines. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne est d'environ 9 l/h.

Linéarité

L'exposition à l'aliskiren a légèrement augmenté de façon proportionnellement plus importante que l'augmentation de la dose. Après administration d'une dose unique dans l'intervalle de dose de 75 à 600 mg, un doublement de la dose résulte en une augmentation de l'ASC et de la C_{max} d'environ 2,3 et 2,6 fois, respectivement. Les mécanismes responsables de la déviation de la dose-proportionnalité n'ont pas été identifiés. Un mécanisme possible est la saturation des transporteurs au site d'absorption ou au niveau de la voie de clairance hépatobiliaire.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (T_{max} d'environ 2 heures). L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique.

L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

Distribution

Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg. L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %), essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant trois fois environ le niveau plasmatique.

Métabolisme et élimination

L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme inchangée. L'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie d'environ 6 à 15 heures en phase terminale d'élimination. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée lors d'une administration répétée et l'accumulation est minime en cas de prise quotidienne. Plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Après administration orale de comprimés de Sprimeo HCT, le temps moyen d'atteinte de la concentration plasmatique maximale est de 1 heure pour l'aliskiren et de 2,5 heures pour l'hydrochlorothiazide.

La vitesse et l'amplitude d'absorption de Sprimeo HCT sont équivalentes à la biodisponibilité de l'aliskiren et de l'hydrochlorothiazide administrés chacun en monothérapie. L'effet des aliments observé pour Sprimeo HCT a été similaire à celui observé pour chacune des monothérapies.

Caractéristiques chez les patients

L'efficacité antihypertensive de Sprimeo HCT administré en une prise quotidienne chez les patients adultes a été démontrée, indépendamment du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle et du groupe ethnique.

Les pharmacocinétiques de l'aliskiren ne sont pas significativement modifiées chez les patients présentant une hépatopathie légère à modérée. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie initiale de Sprimeo HCT n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration de Sprimeo HCT chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). En cas d'insuffisance rénale, le pic plasmatique moyen et l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d'excrétion urinaire est diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une anurie ou une insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et l'utilisation concomitante de Sprimeo HCT avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse. L'administration d'une dose unique de 300 mg d'aliskiren par voie orale a été associée à d'infimes modifications de la pharmacocinétique de l'aliskiren (modification de la C_{max} de moins de 1,2 fois; augmentation de l'ASC jusqu'à 1,6 fois) par rapport aux volontaires sains. L'horaire de l'hémodialyse n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de l'aliskiren chez les patients présentant une IRT. Par conséquent, si l'administration d'aliskiren chez les patients présentant une IRT, sous hémodialyse, est considérée nécessaire, aucun ajustement de la dose n'est justifié chez ces patients. Cependant, l'utilisation de l'aliskiren n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

Aucun ajustement de la dose initiale de Sprimeo HCT n'est nécessaire chez les patients âgés. Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes.

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques dans la population pédiatrique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de pharmacologie de sécurité de l'aliskiren n'ont révélé aucun effet indésirable sur le système nerveux central, respiratoire ou cardiovasculaire. Les résultats des études de toxicité à doses répétées chez l'animal ont concordé avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren. Aucun potentiel cancérigène de l'aliskiren n'a été observé dans une étude de 2 ans chez le rat et de 6 mois chez la souris transgénique. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1 500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. L'aliskiren s'est montré dénué de potentiel mutagène, de toxicité embryofœtale ou d'effet tératogène. La fertilité et le développement prénatal et postnatal n'ont pas été modifiés chez le rat.

Les études précliniques destinées à étayer l'utilisation de l'hydrochlorothiazide chez l'homme ont inclus des tests de génotoxicité *in vitro* et des études de toxicité sur la reproduction et de carcinogénicité chez le rongeur. Il existe de larges données cliniques pour l'hydrochlorothiazide et celles-ci sont mentionnées aux rubriques appropriées.

Les résultats observés dans les études de toxicité de 2 et 13 semaines étaient en ligne avec ceux précédemment observés avec l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. Aucun résultat nouveau ou inattendu pertinent pour une utilisation chez l'homme n'a été observé. Au cours de l'étude de toxicité de 13 semaines chez le rat une augmentation de la vacuolisation cellulaire de la zone glomérulée de la surrénale a été observée. Ceci a été observé chez les animaux traités par l'hydrochlorothiazide mais pas chez les animaux recevant l'aliskiren seul ou le véhicule. Il n'a pas été montré que cet effet était majoré par l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide car il n'était apparent qu'à une sévérité minimale chez tous les animaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Cellulose microcristalline
Crospovidone
Lactose monohydraté
Amidon de blé
Povidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Talc

Pelliculage :

Talc
Hypromellose
Macrogol
Dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC – Alu :

Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50 ou 56 comprimés en conditionnements simples.

Boîtes de 90, 98 ou 280 comprimés en conditionnements multiples.

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :

Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimés en conditionnements simples.

Boîtes de 56 x 1 comprimés (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité) en conditionnements simples.

Boîtes de 280 comprimés en conditionnements multiples.

Boîtes de 98 x 1 comprimés (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité) en conditionnements multiples.

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/001-020

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

23.06.2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipients : Chaque comprimé contient 50 mg de lactose monohydraté et 49 mg d'amidon de blé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé jaune pâle, biconvexe, ovoïde portant l'inscription « CLL » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes.

Sprimeo HCT est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Sprimeo HCT est indiqué en traitement de substitution chez les patients dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide co-administrés à la même dose que dans l'association.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose recommandée de Sprimeo HCT est d'un comprimé par jour. Sprimeo HCT doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Sprimeo HCT ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

L'effet antihypertenseur se manifeste pleinement en 1 semaine et l'effet maximal est généralement observé en 4 semaines.

Posologie chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie

Une titration de la dose individuelle de chacun des deux composants peut être recommandée avant de passer à l'association fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Sprimeo HCT 150 mg /25 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren 150 mg ou l'hydrochlorothiazide 25 mg en monothérapie ou par Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Si la pression artérielle reste non contrôlée après 2-4 semaines de traitement, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg/25 mg par jour de Sprimeo HCT. La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Posologie en traitement de substitution

Pour des raisons de commodité, les patients traités par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide sous forme de comprimés séparés peuvent prendre à la place un comprimé de l'association fixe Sprimeo HCT contenant les mêmes doses de composants.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation de Sprimeo HCT est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). L'utilisation concomitante de Sprimeo HCT avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Patients âgés (plus de 65 ans)

La dose initiale recommandée d'aliskiren chez les patients âgés est de 150 mg. Chez la plupart des patients âgés aucune réduction supplémentaire cliniquement significative de la pression artérielle n'est observée avec une augmentation de la dose à 300 mg.

Enfants et adolescents

Sprimeo HCT ne doit pas être utilisé chez l'enfant et les adolescents en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1) ou à d'autres dérivés sulfamidés.
- Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).
- Anurie.
- Insuffisance rénale sévère (DFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la glycoprotéine-P (gp-P), ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine) (voir rubrique 4.5).
- L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Des cas d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie, et des modifications de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez des sujets prédisposés, en particulier lors de l'association de médicaments agissant sur ce système (voir rubrique 5.1). Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'association d'aliskiren avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) n'est donc pas recommandé.

L'utilisation de l'aliskiren en association avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance cardiaque

L'aliskiren doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère (classe fonctionnelle III-IV de la New York Heart Association (NYHA)). Sprimeo HCT doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque en raison de données limitées concernant l'efficacité clinique et la tolérance.

Angioédèmes

Comme avec d'autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des angioédèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioédème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont été rapportés chez des patients traités par l'aliskiren.

Un certain nombre de ces patients avaient des antécédents d'angioédème ou des symptômes évocateurs d'un angioédème, qui, dans certains cas, avaient fait suite à l'utilisation d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioédème, incluant les inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) (voir rubrique 4.8).

Les patients ayant des antécédents d'angioédème peuvent avoir un risque accru de développer un angioédème pendant le traitement par l'aliskiren (voir rubriques 4.3 et 4.8). Des précautions doivent donc être prises en cas de prescription d'aliskiren chez les patients ayant des antécédents d'angioédème et ces patients doivent être surveillés étroitement pendant le traitement (voir rubrique 4.8), en particulier en début de traitement.

En cas de survenue d'un angioédème, Sprimeo HCT doit être rapidement arrêté et un traitement approprié ainsi qu'une surveillance doivent être mis en place jusqu'à disparition complète et durable des signes et des symptômes. De l'adrénaline doit être administrée en cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx. De plus, des mesures nécessaires doivent être mises en place afin de maintenir les voies aériennes dégagées.

Patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique

Chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique, telle qu'observée chez les patients recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Sprimeo HCT. Sprimeo HCT doit être utilisé uniquement après normalisation de toute déplétion sodée et/ou volémique préexistante.

Déséquilibre électrolytique

Le traitement par Sprimeo HCT ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide Sprimeo HCT doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique. Bien que les diurétiques thiazidiques puissent entraîner le développement d'une hypokaliémie, l'administration concomitante d'aliskiren peut réduire l'hypokaliémie induite par le diurétique. Le risque d'hypokaliémie est plus élevé chez les patients présentant une cirrhose hépatique, les patients présentant une diurèse importante, les patients ayant un apport oral d'électrolytes inadéquat et les patients recevant un traitement concomitant avec des corticoïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) (voir rubriques 4.5 et 4.8).

A l'inverse, des augmentations de la kaliémie ont été observées avec l'aliskiren au cours de la commercialisation et celles-ci peuvent être exacerbées par l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA ou par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Conformément à la pratique clinique courante, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale y compris les électrolytes sériques si une administration concomitante est jugée nécessaire. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Sprimeo HCT, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Il n'a pas été mis en évidence que Sprimeo HCT pouvait réduire ou prévenir l'hyponatrémie induite par les diurétiques. En général, la déplétion chlorée est légère et ne nécessite pas de traitement.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire de calcium et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Sprimeo HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration de Sprimeo HCT chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques, notamment les taux de potassium, de créatinine et d'acide urique. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une anurie (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ($DFG \geq 30$ ml/min/1,73 m²).

Il n'existe pas de données concernant l'administration de Sprimeo HCT chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Comme pour les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré en présence de conditions prédisposant à une dysfonction rénale telles qu'une hypovolémie (ex. due à une perte de sang, à une diarrhée sévère ou prolongée, à des vomissements prolongés, etc.), une maladie cardiaque, une maladie hépatique, un diabète ou une maladie rénale. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale ($DFG < 60$ ml/min/1,73 m²). Une insuffisance rénale aiguë, réversible à l'arrêt du traitement, a été rapportée chez des patients à risque recevant l'aliskiren au cours de sa commercialisation. En cas de survenue de tout signe d'insuffisance rénale, l'aliskiren doit être rapidement arrêté.

Insuffisance hépatique

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une hépatopathie évolutive, car des modifications mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Sprimeo HCT chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Du fait du composant hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Sprimeo HCT chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Inhibiteurs modérés de la gp-P

L'administration concomitante de 300 mg d'aliskiren avec 200 mg de kétoconazole ou 240 mg de vérapamil a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec des inhibiteurs modérés de la gp-P tels que le kétoconazole ou le vérapamil (voir rubrique 4.5).

Rétrécissement des valves aortiques et mitrales, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière s'impose chez les patients qui présentent un rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Sténose de l'artère rénale et hypertension rénovasculaire

On ne dispose d'aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés concernant l'utilisation de Sprimeo HCT chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, ou une sténose sur rein unique. Toutefois, comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, le risque d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale sévère aiguë, est augmenté lorsque les patients présentant une sténose de l'artère rénale sont traités par l'aliskiren. Par conséquent, des précautions doivent être prises chez ces patients. En cas de survenue d'une insuffisance rénale, le traitement doit être arrêté.

Lupus érythémateux

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.

Effets métaboliques et endocriniens

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol et triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux chez les patients diabétiques. L'utilisation concomitante de Sprimeo HCT avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète (voir rubrique 4.3).

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique (voir rubrique 4.3). L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique du fait de la diminution de sa clairance et peut entraîner ou exacerber une hyperuricémie préexistante, ainsi que précipiter des crises de goutte chez les patients prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Sprimeo HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité lors du traitement par Sprimeo HCT. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

Général

En cas de diarrhée sévère et persistante, le traitement par Sprimeo HCT doit être arrêté.

Comme avec tout agent antihypertenseur, une diminution excessive de la pression artérielle chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cardiovasculaire ischémique peut provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients, mais elles sont plus susceptibles de se produire chez les patients allergiques et asthmatiques.

Excipients

Sprimeo HCT contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Sprimeo HCT contient de l'amidon de blé. Il peut être administré en cas de maladie cœliaque. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Informations sur les interactions de Sprimeo HCT

Médicaments agissant sur la kaliémie : L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide est atténué par l'effet d'épargne potassique de l'aliskiren. Cependant, cet effet de l'hydrochlorothiazide sur le potassium sérique est susceptible d'être potentialisé par d'autres médicaments associés à une déplétion potassique et à une hypokaliémie (par exemple les autres diurétiques hypokaliémiants, les corticoïdes, les laxatifs, l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'amphotéricine, la carbénoxolone, la pénicilline G, les dérivés de l'acide acétylsalicylique). A l'inverse, l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA, d'AINS ou de substances augmentant la kaliémie (ex. diurétiques épargneurs du potassium, suppléments potassiques, substituts de sel contenant du potassium, héparine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie. Si une administration concomitante avec une substance agissant sur la kaliémie est jugée nécessaire, des précautions devront être prises. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments influencés par des perturbations de la kaliémie : Il est recommandé de contrôler régulièrement la kaliémie lorsque Sprimeo HCT est administré avec des médicaments qui sont influencés par des perturbations de la kaliémie (par exemple glucosides digitaliques, antiarythmiques).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs : Comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. Les AINS peuvent aussi diminuer les effets diurétiques et antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide.

Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (patients déshydratés ou patients âgés) l'administration concomitante d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide avec les AINS peut aggraver la détérioration de la fonction rénale, y compris jusqu'à une possible insuffisance rénale aiguë, qui est généralement réversible. Par conséquent, l'administration de Sprimeo HCT avec un AINS nécessite donc des précautions, en particulier chez les patients âgés.

Autres agents antihypertenseurs : L'effet antihypertenseur de Sprimeo HCT peut être majoré en cas d'administration concomitante d'autres agents antihypertenseurs.

Informations supplémentaires sur les interactions de l'aliskiren

L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique de l'aliskiren comprennent l'acénocoumarol, l'aténolol, le célécoxib, le fénofibrate, la pioglitazone, l'allopurinol, l'isosorbide-5-mononitrate, la digoxine, la metformine, l'amlodipine, l'atorvastatine, la cimétidine et l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été identifiée. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie de l'aliskiren ou de ces médicaments co-administrés n'est nécessaire.

Interactions avec la glycoprotéine-P : Au cours d'études précliniques, MDR1/Mdr1a/1b (gp-P) est apparu comme le principal système d'efflux impliqué dans l'absorption intestinale et l'excrétion biliaire d'aliskiren. La rifampicine, qui est un inducteur de la gp-P, a réduit la biodisponibilité de l'aliskiren d'environ 50 % dans une étude clinique. Les autres inducteurs de la gp-P (millepertuis) peuvent réduire la biodisponibilité de l'aliskiren. Bien que ceci n'ait pas été étudié pour l'aliskiren, la gp-P est connue pour contrôler également l'absorption tissulaire d'un grand nombre de substrats et les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter le rapport de la concentration tissulaire sur la concentration plasmatique. C'est pourquoi, les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter les concentrations tissulaires de façon plus importante que les concentrations plasmatiques. Le potentiel d'interactions médicamenteuses au site gp-P dépendra probablement du degré d'inhibition de ce transporteur.

Inhibiteurs puissants de la gp-P : Une étude d'interaction médicamenteuse en dose unique chez des volontaires sains a montré que la ciclosporine (200 et 600 mg) augmente la C_{max} de 75 mg d'aliskiren d'environ 2,5 fois et l'ASC d'environ 5 fois. L'augmentation peut être plus importante avec des doses d'aliskiren plus élevées. Chez des volontaires sains, l'itraconazole (100 mg) augmente l'ASC et la C_{max} de l'aliskiren (150 mg) de 6,5 fois et de 5,8 fois, respectivement. Aussi, l'administration concomitante d'aliskiren avec des inhibiteurs puissants de la gp-P est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs modérés de la gp-P : L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg) ou de vérapamil (240 mg) avec l'aliskiren (300 mg) a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. En présence de kétoconazole ou de vérapamil, on s'attend à ce que les taux plasmatiques d'aliskiren atteignent les valeurs que l'on obtiendrait en cas de doublement de la dose d'aliskiren ; au cours d'études cliniques contrôlées, l'administration de doses d'aliskiren allant jusqu'à 600 mg, soit le double de la dose thérapeutique maximale recommandée, s'est avérée bien tolérée. Les études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'aliskiren et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale d'aliskiren et diminue l'excrétion biliaire. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec le kétoconazole, le vérapamil ou d'autres inhibiteurs modérés de la gp-P (clarithromycine, télithromycine, érythromycine, amiodarone).

Substrats de la gp-P ou inhibiteurs faibles : Aucune interaction pertinente avec l'aténolol, la digoxine, l'amlodipine ou la cimétidine n'a été observée. En cas d'administration avec l'atorvastatine (80 mg), l'ASC et la C_{max} d'aliskiren (300 mg) à l'état d'équilibre ont augmenté de 50 %.

Inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP) : Des études précliniques ont montré que l'aliskiren pourrait être un substrat des polypeptides transporteurs des anions organiques. Il existe donc une interaction potentielle entre les inhibiteurs des OATP et l'aliskiren lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante (voir interaction avec le jus de pamplemousse).

Jus de pamplemousse : La prise de jus de pamplemousse avec l'aliskiren a entraîné une diminution de l'ASC et de la C_{max} de l'aliskiren. La prise concomitante avec 150 mg d'aliskiren a entraîné une diminution de 61 % de l'ASC de l'aliskiren et celle avec 300 mg d'aliskiren a entraîné une diminution de 38 % de l'ASC de l'aliskiren. Cette diminution est probablement due à une inhibition, par le jus de pamplemousse, des polypeptides transporteurs des anions organiques, résultant en une diminution de l'absorption de l'aliskiren au niveau du tractus gastro-intestinal. Par conséquent, en raison du risque d'échec thérapeutique, Sprimeo HCT ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Furosémide : Lorsque l'aliskiren a été co-administré avec le furosémide, l'ASC et la C_{max} du furosémide ont été diminuées de 28 % et 49 % respectivement. Il est donc recommandé de surveiller les effets du traitement par le furosémide lors de l'instauration et de l'ajustement du traitement afin d'éviter une éventuelle insuffisance de l'effet en cas de surcharge volémique.

Warfarine : Les effets de l'aliskiren sur la pharmacocinétique de la warfarine n'ont pas été étudiés.

Aliments : Les repas à haute teneur en graisse réduisent de façon substantielle l'absorption de l'aliskiren.

Informations supplémentaires sur les interactions de l'hydrochlorothiazide

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques en cas d'administration concomitante :

Lithium : Les diurétiques thiazidiques diminuant la clairance rénale du lithium, le risque de toxicité du lithium peut donc être majoré avec l'hydrochlorothiazide. La co-administration de lithium et d'hydrochlorothiazide n'est pas recommandée. Si cette association s'avère indispensable, la lithémie doit être surveillée étroitement pendant le traitement concomitant.

Médicaments pouvant induire des torsades de pointes : En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments pouvant induire des torsades de pointes, en particulier les antiarythmiques de classe Ia et de classe III et certains antipsychotiques.

Médicaments affectant la natrémie : L'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.

Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline) : L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.

Digoxine ou autres digitaliques : Des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

Vitamine D et sels de calcium : L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux) : Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4). La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

Bêta-bloquants et diazoxide : Le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêta-bloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.

Médicaments anti-goutteux : Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments uricosuriques car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfapyrazole peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.

Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique : Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.

Amantadine : Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables de l'amantadine.

Résines échangeuses d'ions : L'absorption des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets sub-thérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Cependant, échelonner les prises d'hydrochlorothiazide et de résines de façon à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 heures avant ou de 4 à 6 heures après l'administration de résines pourrait potentiellement minimiser cette interaction.

Agents cytotoxiques : Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (ex. cyclophosphamide, méthotrexate), et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

Myorelaxants non dépolarisants : Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des myorelaxants, tels que les dérivés du curare.

Alcool, barbituriques ou narcotiques : L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont également un effet hypotenseur (ex. par réduction de l'activité du système nerveux central sympathique ou par effet vasodilatateur direct) peut potentialiser une hypotension orthostatique.

Méthyl dopa : Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthyl dopa.

Produits de contraste iodés : En cas de déshydratation induite par les diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier en cas d'administration de doses élevées de produits contenant de l'iode. Les patients doivent être réhydratés avant l'administration.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'aliskiren chez la femme enceinte. L'aliskiren n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin (voir rubrique 5.3). D'autres substances agissant directement sur le SRAA ont été associées à la survenue de malformations fœtales sévères et de décès néonataux en cas d'utilisation pendant le second et le troisième trimestres. Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Il n'a pas été mené d'études cliniques spécifiques avec cette association, par conséquent, Sprimeo HCT ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse ni chez les femmes envisageant une grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3). En cas de grossesse envisagée, le passage à un autre traitement alternatif adapté doit être effectué à l'avance. Si une grossesse est détectée pendant le traitement, Sprimeo HCT doit être interrompu dès que possible.

Allaitement

Chez l'homme, on ignore si l'aliskiren est excrété dans le lait maternel. Chez la ratte, l'aliskiren était excrété dans le lait.

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation.

L'utilisation de Sprimeo HCT pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Sprimeo HCT est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il est peu probable que Sprimeo HCT ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, l'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de tout traitement antihypertenseur.

4.8 Effets indésirables

Aliskiren/hydrochlorothiazide en association

La sécurité d'emploi de Sprimeo HCT a été évaluée dans 9 études cliniques menées chez plus de 3 900 patients, dont plus de 700 patients traités pendant plus de 6 mois et 190 patients pendant plus d'un an. Aucun lien n'a été observé entre l'incidence des effets indésirables et le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle ou le groupe ethnique. L'incidence globale des effets indésirables rapportés chez les patients traités par Sprimeo HCT à des doses allant jusqu'à 300 mg/25 mg a été comparable à celle observée avec le placebo. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire et ils n'ont nécessité que peu fréquemment une interruption du traitement. La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquemment observé avec Sprimeo HCT. Les effets indésirables rapportés précédemment avec un des composants de Sprimeo HCT (aliskiren et hydrochlorothiazide) et listés dans les paragraphes respectifs de chaque composant peuvent survenir avec Sprimeo HCT.

La fréquence des effets indésirables présentés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections gastro-intestinales

Fréquent :	Diarrhée
------------	----------

Diarrhée : La diarrhée est un effet indésirable dose-dépendant pour l'aliskiren. Dans les études cliniques contrôlées, l'incidence de la diarrhée chez les patients traités par Sprimeo HCT a été de 1,3 % par rapport à 1,4 % pour les patients recevant l'aliskiren ou de 1,9 % pour les patients recevant l'hydrochlorothiazide.

Kaliémie : Dans une vaste étude clinique contrôlée contre placebo, les effets contraires de l'aliskiren (150 mg ou 300 mg) et de l'hydrochlorothiazide (12,5 mg ou 25 mg) sur la kaliémie se sont à peu près compensés mutuellement chez de nombreux patients. Chez d'autres patients, l'un ou l'autre des effets peut être dominant. La kaliémie doit être surveillée régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique chez les patients à risque (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Informations supplémentaires sur chacun des composants

D'autres effets indésirables rapportés antérieurement avec un des deux composants peuvent survenir avec Sprimeo HCT, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques.

Aliskiren

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec l'aliskiren à des doses allant jusqu'à 300 mg a été comparable à celle observée avec le placebo. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire, et n'ont nécessité que peu fréquemment une interruption du traitement. La diarrhée constitue l'effet indésirable le plus fréquent.

Les effets indésirables connus de l'aliskiren sont présentés dans le tableau ci-dessous en utilisant la même convention que celle décrite précédemment pour l'association fixe.

Affections du système nerveux	
Fréquent :	Sensations vertigineuses
Affections vasculaires	
Peu fréquent :	Hypotension
Affections gastrointestinales	
Fréquent :	Diarrhée
Affections du système immunitaire	
Rare :	Réactions d'hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	Rash cutané, réactions cutanées graves, y compris nécrolyse épidermique toxique (NET) et réactions au niveau de la muqueuse buccale
Rare :	Angioédèmes
Affections musculo squelettiques et systémiques	
Fréquent :	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent :	Insuffisance rénale aiguë, altération de la fonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Oedèmes périphériques
Investigations	
Fréquent :	Hyperkaliémie
Rare :	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite
Rare :	Augmentation de la créatinine sanguine

Des angioédèmes et des réactions d'hypersensibilité sont survenus durant le traitement par l'aliskiren. Dans les études cliniques contrôlées, des angioédèmes et des réactions d'hypersensibilité sont rarement survenus durant le traitement par l'aliskiren avec des fréquences comparables à celles observées sous traitement par le placebo ou par les comparateurs.

Des cas d'angioédèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioédème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont également été rapportés au cours de la commercialisation. Un certain nombre de ces patients avaient des antécédents d'angioédème ou des symptômes évocateurs d'un angioédème, qui, dans certains cas, étaient associés à l'administration d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioédème, incluant les inhibiteurs du SRAA (IEC ou ARA).

Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées au cours de la commercialisation.

En cas de signes suggérant une réaction d'hypersensibilité/un angioedème (en particulier difficultés à respirer ou à avaler, rash, démangeaisons, urticaire ou gonflement du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, sensations vertigineuses) les patients doivent arrêter le traitement et contacter le médecin (voir rubrique 4.4).

Une arthralgie a été rapportée au cours de la commercialisation. Dans certains cas, elle est survenue dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité.

Hémoglobine et hématocrite : De légères diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite (réductions moyennes d'environ 0,05 mmol/l et 0,16 pourcent, respectivement) ont été observées. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'une anémie. Cet effet s'observe également avec d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine, tels que les IEC et les ARA.

Kaliémie : Des augmentations de la kaliémie ont été observées avec l'aliskiren et celles-ci peuvent être exacerbées par l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA ou par les AINS. Conformément à la pratique clinique courante, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale y compris les électrolytes sériques si une administration concomitante est jugée nécessaire. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Au cours de la commercialisation, des altérations de la fonction rénale et des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients à risque (voir rubrique 4.4). Des œdèmes périphériques, une augmentation de la créatinine sanguine ainsi que des réactions cutanées graves, y compris des nécrolyses épidermiques toxiques (NET) et des réactions au niveau de la muqueuse buccale ont également été rapportés.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide a été largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses plus élevées que celle contenues dans Sprimeo HCT. Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques seuls, y compris par l'hydrochlorothiazide :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare :	Thrombopénie, parfois avec purpura
Très rare :	Agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie
Fréquence indéterminée :	Anémie aplasique
Affections du système immunitaire	
Très rare :	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Hypokaliémie
Fréquent :	Hyperuricémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Rare :	Hypercalcémie, hyperglycémie, aggravation du diabète
Très rare :	Alcalose hypochlorémique
Affections psychiatriques	
Rare :	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare :	Sensations vertigineuses, maux de tête, paresthésies
Affections oculaires	
Rare :	Troubles visuels
Fréquence indéterminée :	Glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare :	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare :	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Perte d'appétit, nausées modérées et vomissements
Rare :	Gêne abdominale, constipation, diarrhées
Très rare :	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare :	Cholestase intrahépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Urticaire et autres formes d'éruption
Rare :	Réactions de photosensibilité
Très rare :	Réactions de type lupus érythémateux disséminé cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique
Fréquence indéterminée :	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée :	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée :	Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	Impuissance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence Asthénie, pyrexie
indéterminée :

Investigations

Très fréquent : Elévations du cholestérol et des triglycérides
Rare : Glycosurie

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données sur le traitement d'un surdosage par Primeo HCT. L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren.

Un surdosage avec l'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et à une déshydratation due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les arythmies cardiaques associées à l'utilisation concomitante de glucosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement approprié doit être instauré.

Dans une étude réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT), sous hémodialyse, la clairance dialytique de l'aliskiren a été faible (< 2 % de la clairance orale). Par conséquent, la dialyse n'est pas une mesure appropriée pour traiter une surexposition à l'aliskiren.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Associations d'un inhibiteur de la rénine (aliskiren) avec un diurétique (hydrochlorothiazide), code ATC : C09XA52

Primeo HCT associe deux composants antihypertenseurs pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension essentielle : l'aliskiren appartient à la classe des inhibiteurs directs de la rénine et l'hydrochlorothiazide à la classe des diurétiques thiazidiques. L'association de ces substances ayant des mécanismes d'action complémentaires apporte un effet antihypertenseur additif, en diminuant la pression artérielle de façon plus importante que chaque composant seul.

Aliskiren

L'aliskiren est un inhibiteur direct de la rénine humaine, non peptidique, sélectif et puissant, actif par voie orale.

En inhibant l'enzyme rénine, l'aliskiren inhibe le SRAA au point d'activation, en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et en diminuant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II. Alors que d'autres inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII)) entraînent, par compensation, une élévation de l'activité rénine plasmatique (ARP), le traitement par l'aliskiren diminue l'ARP d'environ 50 à 80 % chez les patients hypertendus. Des réductions similaires ont été observées lorsque l'aliskiren a été associé à d'autres antihypertenseurs. Les conséquences cliniques des effets sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour.

Chez les patients hypertendus, l'administration une fois par jour d'aliskiren à des doses de 150 mg et 300 mg a entraîné des diminutions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique et diastolique qui ont été maintenues pendant toute la durée de l'intervalle de dose de 24 heures (maintien du bénéfice au petit matin) avec un rapport pic/vallée moyen pour la réponse diastolique allant jusqu'à 98 % pour la dose de 300 mg. 85 à 90 % de l'effet antihypertenseur maximal a été observé après 2 semaines de traitement. L'effet antihypertenseur s'est maintenu au cours du traitement à long terme (12 mois), indépendamment de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique.

Des études d'association ont été menées avec l'aliskiren ajouté au diurétique hydrochlorothiazide, à l'inhibiteur calcique amlodipine et au bêta-bloquant aténolol. Ces associations ont été efficaces et bien tolérées.

L'efficacité et la tolérance du traitement par l'aliskiren ont été comparées au traitement par le ramipril au cours d'une étude de non-infériorité de 9 mois conduite chez 901 patients âgés (≥ 65 ans) présentant une hypertension artérielle systolique essentielle. 150 mg ou 300 mg par jour d'aliskiren ou 5 mg ou 10 mg par jour de ramipril ont été administrés pendant 36 semaines en association optionnelle à un traitement additionnel par l'hydrochlorothiazide (12,5 mg ou 25 mg) à la semaine 12, et par l'amlodipine (5 mg ou 10 mg) à la semaine 22. Au cours des 12 premières semaines, l'aliskiren en monothérapie a diminué la pression artérielle systolique/diastolique de 14,0/5,1 mmHg, en comparaison à 11,6/3,6 mmHg pour le ramipril, en accord avec la non-infériorité de l'aliskiren par rapport au ramipril aux doses choisies et les différences de pression artérielle systolique et diastolique étaient statistiquement significatives. La tolérance était comparable dans les deux groupes de traitement, cependant, la toux a été plus fréquemment rapportée avec le traitement par le ramipril qu'avec le traitement par l'aliskiren (14,2 % vs. 4,4 %), alors que la diarrhée a été plus fréquente avec le traitement par l'aliskiren qu'avec le traitement par le ramipril (6,6 % vs. 5,0 %).

Dans une étude de 8 semaines conduite chez 754 patients âgés hypertendus (≥ 65 ans) et chez des patients très âgés (30 % ≥ 75 ans) l'aliskiren aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg a permis une réduction statistiquement significative de la pression artérielle (à la fois systolique et diastolique) supérieure par rapport au placebo. Aucun effet hypotenseur supplémentaire n'a été observé avec 300 mg d'aliskiren par rapport à 150 mg d'aliskiren. Les trois doses ont été bien tolérées chez les patients âgés et très âgés.

Chez les patients traités lors d'études cliniques contrôlées, il n'a pas été mis en évidence d'hypotension survenant après la première dose ou d'effet sur la fréquence cardiaque. A l'arrêt du traitement, la pression artérielle est revenue progressivement à sa valeur initiale en quelques semaines, sans mise en évidence d'un effet rebond sur la pression artérielle ou l'ARP.

Dans une étude de 36 semaines chez 820 patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche d'origine ischémique, il n'a pas été observé avec l'aliskiren de modification dans le remodelage ventriculaire évalué par le volume télésystolique du ventricule gauche par rapport au placebo, en ajout au traitement de fond.

Les taux combinés de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'attaque cardiaque récurrente, d'accident vasculaire cérébral et de mort subite ressuscitée ont été similaires dans le groupe aliskiren et dans le groupe placebo. Toutefois, chez les patients recevant de l'aliskiren, les taux d'hyperkaliémie, d'hypotension et de dysfonction rénale ont été significativement plus élevés par rapport au groupe placebo.

Le bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal de l'aliskiren a été évalué dans une étude randomisée en double insu, contrôlée contre placebo, menée chez 8 606 patients présentant un diabète de type 2 et une maladie rénale chronique (mise en évidence par une protéinurie et/ou un DFG < 60 ml/min/1,73 m²) avec ou sans maladie cardiovasculaire. Chez la majorité des patients, la pression artérielle était bien contrôlée lors de l'inclusion dans l'étude. Le critère d'évaluation principal était un critère composite de complications cardiovasculaires et rénales.

Dans cette étude, l'aliskiren 300 mg a été comparé au placebo, tous deux ajoutés à un traitement conventionnel qui incluait soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine soit un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine. L'étude a été interrompue prématurément parce qu'il était peu probable que l'aliskiren apporte un bénéfice aux participants. Les résultats préliminaires de l'étude ont indiqué un rapport de risque de 1,09 en faveur du placebo pour le critère principal d'évaluation (intervalle de confiance à 95 % : 0,97, 1,22, $p = 0,17$ [bilatéral]). De plus, une augmentation de l'incidence d'événements indésirables graves a été observée avec l'aliskiren par rapport au placebo en termes de complications rénales (4,7 % *versus* 3,3 %), d'hyperkaliémie (36,9 % *versus* 27,1 %), d'hypotension (18,4 % *versus* 14,6 %) et d'accidents vasculaires cérébraux (2,7 % *versus* 2,0 %). L'augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux non fatals a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Hydrochlorothiazide

Le tubule contourné distal rénal est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Le site de liaison principal pour l'action diurétique thiazidique est le récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal qui inhibe le transport du NaCl dans le tubule contourné distal. Les diurétiques thiazidiques agissent en inhibant le cotransporteur Na⁺Cl⁻ par compétition pour le site Cl⁻, ce qui agit ainsi sur les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités à peu près égales et indirectement en réduisant le volume plasmatique par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique, de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire, et une diminution de la kaliémie.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Plus de 3 900 patients hypertendus ont reçu Sprimeo HCT une fois par jour dans les études cliniques.

Chez des patients hypertendus, Sprimeo HCT administré une fois par jour a induit des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique et diastolique qui se sont maintenues entre deux prises pendant la totalité de l'intervalle des 24 heures. L'effet antihypertenseur se manifeste pleinement en 1 semaine et l'effet maximal est généralement observé en 4 semaines. L'effet hypotenseur s'est maintenu pendant un traitement au long cours et il était indépendant de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et du groupe ethnique. L'effet antihypertenseur d'une dose unique de l'association a persisté pendant 24 heures. A l'arrêt du traitement par l'aliskiren (aliskiren avec ou sans ajout d'hydrochlorothiazide), la pression artérielle est revenue progressivement à sa valeur initiale (en 3 à 4 semaines), sans mise en évidence d'un effet rebond.

Sprimeo HCT a été étudié dans une étude contrôlée contre placebo incluant 2 762 patients hypertendus ayant une pression artérielle diastolique ≥ 95 mmHg et < 110 mmHg (pression artérielle initiale moyenne de 153,6/99,2 mmHg). Dans cette étude, Sprimeo HCT administré à des doses de 150 mg/12,5 mg à 300 mg/25 mg a induit des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle (systolique/diastolique) de respectivement 17,6/11,9 mmHg à 21,2/14,3 mmHg, comparées à 7,5/6,9 mmHg avec le placebo. Les réductions supérieures de la pression artérielle observées avec ces doses en association ont également été significativement plus importantes que celles induites par les mêmes doses d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide administrés en monothérapie. L'association d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide a neutralisé l'augmentation réactionnelle de l'ARP causée par l'hydrochlorothiazide.

Chez des patients hypertendus présentant une hypertension marquée (pression artérielle systolique ≥ 160 mmHg et/ou pression artérielle diastolique ≥ 100 mmHg), Sprimeo HCT à des doses de 150 mg/12,5 mg à 300 mg/25 mg administré sans augmentation de la posologie à partir de la monothérapie a induit des taux de contrôle tensionnel systoliques/diastoliques ($< 140/90$ mmHg) significativement plus élevés que les monothérapies respectives. Dans cette population, le passage de 150 mg/12,5 mg à 300 mg/25 mg de Sprimeo HCT a induit des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique/diastolique allant de 20,6/12,4 mmHg à 24,8/14,5 mmHg, significativement supérieures à celles observées avec les monothérapies respectives. La tolérance du traitement en association a été comparable à celui des monothérapies respectives, indépendamment de la sévérité de l'hypertension et de la présence ou l'absence d'un surcroît de risque cardiovasculaire. L'hypotension et les événements indésirables associés ont été peu fréquents avec le traitement en association, sans augmentation de leur incidence chez les patients âgés.

Dans une étude menée chez 880 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 300 mg d'aliskiren, l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg a induit des réductions de la pression artérielle systolique/diastolique de 15,8/11,0 mmHg, significativement supérieures à celles observées avec 300 mg d'aliskiren en monothérapie. Dans une étude menée chez 722 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 25 mg d'hydrochlorothiazide, l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg a induit des réductions de la pression artérielle systolique/diastolique de 16,78/10,7 mmHg, significativement supérieures à celles observées avec 25 mg d'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Dans une autre étude clinique, l'efficacité et la tolérance de Sprimeo HCT ont également été évaluées chez 489 patients hypertendus obèses qui ne répondaient pas à 25 mg d'hydrochlorothiazide (pression artérielle systolique/diastolique initiale de 149,4/96,8 mmHg). Dans cette population difficile à traiter, Sprimeo HCT a induit une diminution de la pression artérielle (systolique/diastolique) de 15,8/11,9 mmHg comparée à 15,4/11,3 mmHg pour l'irbésartan/hydrochlorothiazide, 13,6/10,3 mmHg pour l'amlodipine/hydrochlorothiazide et 8,6/7,9 mmHg pour l'hydrochlorothiazide en monothérapie, avec un profil de tolérance comparable à celui de l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Dans une étude menée chez 183 patients randomisés présentant une hypertension sévère (pression artérielle diastolique moyenne en position assise ≥ 105 et < 120 mmHg), le traitement par l'aliskiren avec ajout optionnel de 25 mg d'hydrochlorothiazide s'est avéré sûr et efficace pour faire baisser la pression artérielle.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aliskiren

Absorption

Après administration orale, le pic des concentrations plasmatiques d'aliskiren est atteint après 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue de l'aliskiren est d'environ 2 à 3 %. Les repas à haute teneur en graisse réduisent la C_{max} de 85 % et l'ASC de 71 %. Après une administration quotidienne en prise unique, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 7 jours et sont environ 2 fois plus élevées qu'après la prise de la dose initiale.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 135 litres, ce qui indique que l'aliskiren se distribue principalement dans l'espace extravasculaire. La liaison de l'aliskiren aux protéines plasmatiques est modérée (47-51 %) et ne dépend pas de la concentration.

Métabolisme et élimination

La demi-vie moyenne est d'environ 40 heures (allant de 34 à 41 heures). L'aliskiren est éliminé principalement dans les selles sous forme inchangée (récupération d'une dose orale radiomarquée = 91 %). Environ 1,4 % de la dose orale totale est métabolisé. L'enzyme responsable de ce métabolisme est le CYP3A4. Après une administration orale, environ 0,6 % de la dose est retrouvé dans les urines. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne est d'environ 9 l/h.

Linéarité

L'exposition à l'aliskiren a légèrement augmenté de façon proportionnellement plus importante que l'augmentation de la dose. Après administration d'une dose unique dans l'intervalle de dose de 75 à 600 mg, un doublement de la dose résulte en une augmentation de l'ASC et de la C_{max} d'environ 2,3 et 2,6 fois, respectivement. Les mécanismes responsables de la déviation de la dose-proportionnalité n'ont pas été identifiés. Un mécanisme possible est la saturation des transporteurs au site d'absorption ou au niveau de la voie de clairance hépatobiliaire.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (T_{max} d'environ 2 heures). L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique.

L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

Distribution

Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg. L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %), essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant trois fois environ le niveau plasmatique.

Métabolisme et élimination

L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme inchangée. L'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie d'environ 6 à 15 heures en phase terminale d'élimination. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée lors d'une administration répétée et l'accumulation est minime en cas de prise quotidienne. Plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Après administration orale de comprimés de Sprimeo HCT, le temps moyen d'atteinte de la concentration plasmatique maximale est de 1 heure pour l'aliskiren et de 2,5 heures pour l'hydrochlorothiazide.

La vitesse et l'amplitude d'absorption de Sprimeo HCT sont équivalentes à la biodisponibilité de l'aliskiren et de l'hydrochlorothiazide administrés chacun en monothérapie. L'effet des aliments observé pour Sprimeo HCT a été similaire à celui observé pour chacune des monothérapies.

Caractéristiques chez les patients

L'efficacité antihypertensive de Sprimeo HCT administré en une prise quotidienne chez les patients adultes a été démontrée, indépendamment du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle et du groupe ethnique.

Les pharmacocinétiques de l'aliskiren ne sont pas significativement modifiées chez les patients présentant une hépatopathie légère à modérée. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie initiale de Sprimeo HCT n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration de Sprimeo HCT chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). En cas d'insuffisance rénale, le pic plasmatique moyen et l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d'excrétion urinaire est diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une anurie ou une insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et l'utilisation concomitante de Sprimeo HCT avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse. L'administration d'une dose unique de 300 mg d'aliskiren par voie orale a été associée à d'infimes modifications de la pharmacocinétique de l'aliskiren (modification de la C_{max} de moins de 1,2 fois; augmentation de l'ASC jusqu'à 1,6 fois) par rapport aux volontaires sains. L'horaire de l'hémodialyse n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de l'aliskiren chez les patients présentant une IRT. Par conséquent, si l'administration d'aliskiren chez les patients présentant une IRT, sous hémodialyse, est considérée nécessaire, aucun ajustement de la dose n'est justifié chez ces patients. Cependant, l'utilisation de l'aliskiren n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

Aucun ajustement de la dose initiale de Sprimeo HCT n'est nécessaire chez les patients âgés. Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes.

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques dans la population pédiatrique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de pharmacologie de sécurité de l'aliskiren n'ont révélé aucun effet indésirable sur le système nerveux central, respiratoire ou cardiovasculaire. Les résultats des études de toxicité à doses répétées chez l'animal ont concordé avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren. Aucun potentiel cancérigène de l'aliskiren n'a été observé dans une étude de 2 ans chez le rat et de 6 mois chez la souris transgénique. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1 500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. L'aliskiren s'est montré dénué de potentiel mutagène, de toxicité embryofœtale ou d'effet tératogène. La fertilité et le développement prénatal et postnatal n'ont pas été modifiés chez le rat.

Les études précliniques destinées à étayer l'utilisation de l'hydrochlorothiazide chez l'homme ont inclus des tests de génotoxicité *in vitro* et des études de toxicité sur la reproduction et de carcinogénicité chez le rongeur. Il existe de larges données cliniques pour l'hydrochlorothiazide et celles-ci sont mentionnées aux rubriques appropriées.

Les résultats observés dans les études de toxicité de 2 et 13 semaines étaient en ligne avec ceux précédemment observés avec l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. Aucun résultat nouveau ou inattendu pertinent pour une utilisation chez l'homme n'a été observé. Au cours de l'étude de toxicité de 13 semaines chez le rat une augmentation de la vacuolisation cellulaire de la zone glomérulée de la surrénale a été observée. Ceci a été observé chez les animaux traités par l'hydrochlorothiazide mais pas chez les animaux recevant l'aliskiren seul ou le véhicule. Il n'a pas été montré que cet effet était majoré par l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide car il n'était apparent qu'à une sévérité minimale chez tous les animaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Cellulose microcristalline
Crospovidone
Lactose monohydraté
Amidon de blé
Povidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Talc

Pelliculage :

Talc
Hypromellose
Macrogol
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Oxyde de fer jaune (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC – Alu :

Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50 ou 56 comprimés en conditionnements simples.

Boîtes de 90, 98 ou 280 comprimés en conditionnements multiples.

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :

Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimés en conditionnements simples.

Boîtes de 56 x 1 comprimés (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité) en conditionnements simples.

Boîtes de 280 comprimés en conditionnements multiples.

Boîtes de 98 x 1 comprimés (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité) en conditionnements multiples.

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/021-040

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

23.06.2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipients : Chaque comprimé contient 25 mg de lactose monohydraté et 24,5 mg d'amidon de blé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc violet, biconvexe, ovoïde portant l'inscription « CVI » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes.

Sprimeo HCT est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Sprimeo HCT est indiqué en traitement de substitution chez les patients dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide co-administrés à la même dose que dans l'association.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose recommandée de Sprimeo HCT est d'un comprimé par jour. Sprimeo HCT doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Sprimeo HCT ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

L'effet antihypertenseur se manifeste pleinement en 1 semaine et l'effet maximal est généralement observé en 4 semaines.

Posologie chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie

Une titration de la dose individuelle de chacun des deux composants peut être recommandée avant de passer à l'association fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Sprimeo HCT 300 mg /12,5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren 300 mg ou l'hydrochlorothiazide 12,5 mg en monothérapie ou par Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Si la pression artérielle reste non contrôlée après 2-4 semaines de traitement, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg/25 mg par jour de Sprimeo HCT. La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Posologie en traitement de substitution

Pour des raisons de commodité, les patients traités par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide sous forme de comprimés séparés peuvent prendre à la place un comprimé de l'association fixe Sprimeo HCT contenant les mêmes doses de composants.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation de Sprimeo HCT est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). L'utilisation concomitante de Sprimeo HCT avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Patients âgés (plus de 65 ans)

La dose initiale recommandée d'aliskiren chez les patients âgés est de 150 mg. Chez la plupart des patients âgés aucune réduction supplémentaire cliniquement significative de la pression artérielle n'est observée avec une augmentation de la dose à 300 mg.

Enfants et adolescents

Sprimeo HCT ne doit pas être utilisé chez l'enfant et les adolescents en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1) ou à d'autres dérivés sulfamidés.
- Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).
- Anurie.
- Insuffisance rénale sévère (DFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la glycoprotéine-P (gp-P), ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine) (voir rubrique 4.5).
- L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Des cas d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie, et des modifications de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez des sujets prédisposés, en particulier lors de l'association de médicaments agissant sur ce système (voir rubrique 5.1). Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'association d'aliskiren avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) n'est donc pas recommandé.

L'utilisation de l'aliskiren en association avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance cardiaque

L'aliskiren doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère (classe fonctionnelle III-IV de la New York Heart Association (NYHA)). Sprimeo HCT doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque en raison de données limitées concernant l'efficacité clinique et la tolérance.

Angioédèmes

Comme avec d'autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des angioédèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioédème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont été rapportés chez des patients traités par l'aliskiren.

Un certain nombre de ces patients avaient des antécédents d'angioédème ou des symptômes évocateurs d'un angioédème, qui, dans certains cas, avaient fait suite à l'utilisation d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioédème, incluant les inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) (voir rubrique 4.8).

Les patients ayant des antécédents d'angioédème peuvent avoir un risque accru de développer un angioédème pendant le traitement par l'aliskiren (voir rubriques 4.3 et 4.8). Des précautions doivent donc être prises en cas de prescription d'aliskiren chez les patients ayant des antécédents d'angioédème et ces patients doivent être surveillés étroitement pendant le traitement (voir rubrique 4.8), en particulier en début de traitement.

En cas de survenue d'un angioédème, Sprimeo HCT doit être rapidement arrêté et un traitement approprié ainsi qu'une surveillance doivent être mis en place jusqu'à disparition complète et durable des signes et des symptômes. De l'adrénaline doit être administrée en cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx. De plus, des mesures nécessaires doivent être mises en place afin de maintenir les voies aériennes dégagées.

Patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique

Chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique, telle qu'observée chez les patients recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Sprimeo HCT. Sprimeo HCT doit être utilisé uniquement après normalisation de toute déplétion sodée et/ou volémique préexistante.

Déséquilibre électrolytique

Le traitement par Sprimeo HCT ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide Sprimeo HCT doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique. Bien que les diurétiques thiazidiques puissent entraîner le développement d'une hypokaliémie, l'administration concomitante d'aliskiren peut réduire l'hypokaliémie induite par le diurétique. Le risque d'hypokaliémie est plus élevé chez les patients présentant une cirrhose hépatique, les patients présentant une diurèse importante, les patients ayant un apport oral d'électrolytes inadéquat et les patients recevant un traitement concomitant avec des corticoïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) (voir rubriques 4.5 et 4.8).

A l'inverse, des augmentations de la kaliémie ont été observées avec l'aliskiren au cours de la commercialisation et celles-ci peuvent être exacerbées par l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA ou par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Conformément à la pratique clinique courante, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale y compris les électrolytes sériques si une administration concomitante est jugée nécessaire. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Sprimeo HCT, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Il n'a pas été mis en évidence que Sprimeo HCT pouvait réduire ou prévenir l'hyponatrémie induite par les diurétiques. En général, la déplétion chlorée est légère et ne nécessite pas de traitement.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire de calcium et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Sprimeo HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration de Sprimeo HCT chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques, notamment les taux de potassium, de créatinine et d'acide urique. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une anurie (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ($DFG \geq 30$ ml/min/1,73 m²).

Il n'existe pas de données concernant l'administration de Sprimeo HCT chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Comme pour les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré en présence de conditions prédisposant à une dysfonction rénale telles qu'une hypovolémie (ex. due à une perte de sang, à une diarrhée sévère ou prolongée, à des vomissements prolongés, etc.), une maladie cardiaque, une maladie hépatique, un diabète ou une maladie rénale. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale ($DFG < 60$ ml/min/1,73 m²). Une insuffisance rénale aiguë, réversible à l'arrêt du traitement, a été rapportée chez des patients à risque recevant l'aliskiren au cours de sa commercialisation. En cas de survenue de tout signe d'insuffisance rénale, l'aliskiren doit être rapidement arrêté.

Insuffisance hépatique

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une hépatopathie évolutive, car des modifications mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Sprimeo HCT chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Du fait du composant hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Sprimeo HCT chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Inhibiteurs modérés de la gp-P

L'administration concomitante de 300 mg d'aliskiren avec 200 mg de kétoconazole ou 240 mg de vérapamil a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec des inhibiteurs modérés de la gp-P tels que le kétoconazole ou le vérapamil (voir rubrique 4.5).

Rétrécissement des valves aortiques et mitrales, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière s'impose chez les patients qui présentent un rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Sténose de l'artère rénale et hypertension rénovasculaire

On ne dispose d'aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés concernant l'utilisation de Sprimeo HCT chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, ou une sténose sur rein unique. Toutefois, comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, le risque d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale sévère aiguë, est augmenté lorsque les patients présentant une sténose de l'artère rénale sont traités par l'aliskiren. Par conséquent, des précautions doivent être prises chez ces patients. En cas de survenue d'une insuffisance rénale, le traitement doit être arrêté.

Lupus érythémateux

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.

Effets métaboliques et endocriniens

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol et triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux chez les patients diabétiques. L'utilisation concomitante de Sprimeo HCT avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète (voir rubrique 4.3).

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique (voir rubrique 4.3). L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique du fait de la diminution de sa clairance et peut entraîner ou exacerber une hyperuricémie préexistante, ainsi que précipiter des crises de goutte chez les patients prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Sprimeo HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité lors du traitement par Sprimeo HCT. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aigüe et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

Général

En cas de diarrhée sévère et persistante, le traitement par Sprimeo HCT doit être arrêté.

Comme avec tout agent antihypertenseur, une diminution excessive de la pression artérielle chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cardiovasculaire ischémique peut provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients, mais elles sont plus susceptibles de se produire chez les patients allergiques et asthmatiques.

Excipients

Sprimeo HCT contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Sprimeo HCT contient de l'amidon de blé. Il peut être administré en cas de maladie cœliaque. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Informations sur les interactions de Sprimeo HCT

Médicaments agissant sur la kaliémie : L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide est atténué par l'effet d'épargne potassique de l'aliskiren. Cependant, cet effet de l'hydrochlorothiazide sur le potassium sérique est susceptible d'être potentialisé par d'autres médicaments associés à une déplétion potassique et à une hypokaliémie (par exemple les autres diurétiques hypokaliémiants, les corticoïdes, les laxatifs, l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'amphotéricine, la carbénoxolone, la pénicilline G, les dérivés de l'acide acétylsalicylique). A l'inverse, l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA, d'AINS ou de substances augmentant la kaliémie (ex. diurétiques épargneurs du potassium, suppléments potassiques, substituts de sel contenant du potassium, héparine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie. Si une administration concomitante avec une substance agissant sur la kaliémie est jugée nécessaire, des précautions devront être prises. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments influencés par des perturbations de la kaliémie : Il est recommandé de contrôler régulièrement la kaliémie lorsque Sprimeo HCT est administré avec des médicaments qui sont influencés par des perturbations de la kaliémie (par exemple glucosides digitaliques, antiarythmiques).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs : Comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. Les AINS peuvent aussi diminuer les effets diurétiques et antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide.

Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (patients déshydratés ou patients âgés) l'administration concomitante d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide avec les AINS peut aggraver la détérioration de la fonction rénale, y compris jusqu'à une possible insuffisance rénale aiguë, qui est généralement réversible. Par conséquent, l'administration de Sprimeo HCT avec un AINS nécessite donc des précautions, en particulier chez les patients âgés.

Autres agents antihypertenseurs : L'effet antihypertenseur de Sprimeo HCT peut être majoré en cas d'administration concomitante d'autres agents antihypertenseurs.

Informations supplémentaires sur les interactions de l'aliskiren

L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique de l'aliskiren comprennent l'acénocoumarol, l'aténolol, le célécoxib, le fénofibrate, la pioglitazone, l'allopurinol, l'isosorbide-5-mononitrate, la digoxine, la metformine, l'amlodipine, l'atorvastatine, la cimétidine et l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été identifiée. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie de l'aliskiren ou de ces médicaments co-administrés n'est nécessaire.

Interactions avec la glycoprotéine-P : Au cours d'études précliniques, MDR1/Mdr1a/1b (gp-P) est apparu comme le principal système d'efflux impliqué dans l'absorption intestinale et l'excrétion biliaire d'aliskiren. La rifampicine, qui est un inducteur de la gp-P, a réduit la biodisponibilité de l'aliskiren d'environ 50 % dans une étude clinique. Les autres inducteurs de la gp-P (millepertuis) peuvent réduire la biodisponibilité de l'aliskiren. Bien que ceci n'ait pas été étudié pour l'aliskiren, la gp-P est connue pour contrôler également l'absorption tissulaire d'un grand nombre de substrats et les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter le rapport de la concentration tissulaire sur la concentration plasmatique. C'est pourquoi, les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter les concentrations tissulaires de façon plus importante que les concentrations plasmatiques. Le potentiel d'interactions médicamenteuses au site gp-P dépendra probablement du degré d'inhibition de ce transporteur.

Inhibiteurs puissants de la gp-P : Une étude d'interaction médicamenteuse en dose unique chez des volontaires sains a montré que la ciclosporine (200 et 600 mg) augmente la C_{max} de 75 mg d'aliskiren d'environ 2,5 fois et l'ASC d'environ 5 fois. L'augmentation peut être plus importante avec des doses d'aliskiren plus élevées. Chez des volontaires sains, l'itraconazole (100 mg) augmente l'ASC et la C_{max} de l'aliskiren (150 mg) de 6,5 fois et de 5,8 fois, respectivement. Aussi, l'administration concomitante d'aliskiren avec des inhibiteurs puissants de la gp-P est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs modérés de la gp-P : L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg) ou de vérapamil (240 mg) avec l'aliskiren (300 mg) a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. En présence de kétoconazole ou de vérapamil, on s'attend à ce que les taux plasmatiques d'aliskiren atteignent les valeurs que l'on obtiendrait en cas de doublement de la dose d'aliskiren ; au cours d'études cliniques contrôlées, l'administration de doses d'aliskiren allant jusqu'à 600 mg, soit le double de la dose thérapeutique maximale recommandée, s'est avérée bien tolérée. Les études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'aliskiren et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale d'aliskiren et diminue l'excrétion biliaire. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec le kétoconazole, le vérapamil ou d'autres inhibiteurs modérés de la gp-P (clarithromycine, télithromycine, érythromycine, amiodarone).

Substrats de la gp-P ou inhibiteurs faibles : Aucune interaction pertinente avec l'aténolol, la digoxine, l'amlodipine ou la cimétidine n'a été observée. En cas d'administration avec l'atorvastatine (80 mg), l'ASC et la C_{max} d'aliskiren (300 mg) à l'état d'équilibre ont augmenté de 50 %.

Inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP) : Des études précliniques ont montré que l'aliskiren pourrait être un substrat des polypeptides transporteurs des anions organiques. Il existe donc une interaction potentielle entre les inhibiteurs des OATP et l'aliskiren lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante (voir interaction avec le jus de pamplemousse).

Jus de pamplemousse : La prise de jus de pamplemousse avec l'aliskiren a entraîné une diminution de l'ASC et de la C_{max} de l'aliskiren. La prise concomitante avec 150 mg d'aliskiren a entraîné une diminution de 61 % de l'ASC de l'aliskiren et celle avec 300 mg d'aliskiren a entraîné une diminution de 38 % de l'ASC de l'aliskiren. Cette diminution est probablement due à une inhibition, par le jus de pamplemousse, des polypeptides transporteurs des anions organiques, résultant en une diminution de l'absorption de l'aliskiren au niveau du tractus gastro-intestinal. Par conséquent, en raison du risque d'échec thérapeutique, Sprimeo HCT ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Furosémide : Lorsque l'aliskiren a été co-administré avec le furosémide, l'ASC et la C_{max} du furosémide ont été diminuées de 28 % et 49 % respectivement. Il est donc recommandé de surveiller les effets du traitement par le furosémide lors de l'instauration et de l'ajustement du traitement afin d'éviter une éventuelle insuffisance de l'effet en cas de surcharge volémique.

Warfarine : Les effets de l'aliskiren sur la pharmacocinétique de la warfarine n'ont pas été étudiés.

Aliments : Les repas à haute teneur en graisse réduisent de façon substantielle l'absorption de l'aliskiren.

Informations supplémentaires sur les interactions de l'hydrochlorothiazide

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques en cas d'administration concomitante :

Lithium : Les diurétiques thiazidiques diminuant la clairance rénale du lithium, le risque de toxicité du lithium peut donc être majoré avec l'hydrochlorothiazide. La co-administration de lithium et d'hydrochlorothiazide n'est pas recommandée. Si cette association s'avère indispensable, la lithémie doit être surveillée étroitement pendant le traitement concomitant.

Médicaments pouvant induire des torsades de pointes : En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments pouvant induire des torsades de pointes, en particulier les antiarythmiques de classe Ia et de classe III et certains antipsychotiques.

Médicaments affectant la natrémie : L'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.

Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline) : L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.

Digoxine ou autres digitaliques : Des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

Vitamine D et sels de calcium : L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux) : Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4). La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

Bêta-bloquants et diazoxide : Le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêta-bloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.

Médicaments anti-goutteux : Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments uricosuriques car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfapyrazole peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.

Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique : Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.

Amantadine : Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables de l'amantadine.

Résines échangeuses d'ions : L'absorption des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets sub-thérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Cependant, échelonner les prises d'hydrochlorothiazide et de résines de façon à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 heures avant ou de 4 à 6 heures après l'administration de résines pourrait potentiellement minimiser cette interaction.

Agents cytotoxiques : Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (ex. cyclophosphamide, méthotrexate), et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

Myorelaxants non dépolarisants : Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des myorelaxants, tels que les dérivés du curare.

Alcool, barbituriques ou narcotiques : L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont également un effet hypotenseur (ex. par réduction de l'activité du système nerveux central sympathique ou par effet vasodilatateur direct) peut potentialiser une hypotension orthostatique.

Méthylidopa : Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylidopa.

Produits de contraste iodés : En cas de déshydratation induite par les diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier en cas d'administration de doses élevées de produits contenant de l'iode. Les patients doivent être réhydratés avant l'administration.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'aliskiren chez la femme enceinte. L'aliskiren n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin (voir rubrique 5.3). D'autres substances agissant directement sur le SRAA ont été associées à la survenue de malformations fœtales sévères et de décès néonataux en cas d'utilisation pendant le second et le troisième trimestres. Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Il n'a pas été mené d'études cliniques spécifiques avec cette association, par conséquent, Sprimeo HCT ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse ni chez les femmes envisageant une grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3). En cas de grossesse envisagée, le passage à un autre traitement alternatif adapté doit être effectué à l'avance. Si une grossesse est détectée pendant le traitement, Sprimeo HCT doit être interrompu dès que possible.

Allaitement

Chez l'homme, on ignore si l'aliskiren est excrété dans le lait maternel. Chez la ratte, l'aliskiren était excrété dans le lait.

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation.

L'utilisation de Sprimeo HCT pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Sprimeo HCT est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il est peu probable que Sprimeo HCT ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, l'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de tout traitement antihypertenseur.

4.8 Effets indésirables

Aliskiren/hydrochlorothiazide en association

La sécurité d'emploi de Sprimeo HCT a été évaluée dans 9 études cliniques menées chez plus de 3 900 patients, dont plus de 700 patients traités pendant plus de 6 mois et 190 patients pendant plus d'un an. Aucun lien n'a été observé entre l'incidence des effets indésirables et le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle ou le groupe ethnique. L'incidence globale des effets indésirables rapportés chez les patients traités par Sprimeo HCT à des doses allant jusqu'à 300 mg/25 mg a été comparable à celle observée avec le placebo. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire et ils n'ont nécessité que peu fréquemment une interruption du traitement. La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquemment observé avec Sprimeo HCT. Les effets indésirables rapportés précédemment avec un des composants de Sprimeo HCT (aliskiren et hydrochlorothiazide) et listés dans les paragraphes respectifs de chaque composant peuvent survenir avec Sprimeo HCT.

La fréquence des effets indésirables présentés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhée

Diarrhée : La diarrhée est un effet indésirable dose-dépendant pour l'aliskiren. Dans les études cliniques contrôlées, l'incidence de la diarrhée chez les patients traités par Sprimeo HCT a été de 1,3 % par rapport à 1,4 % pour les patients recevant l'aliskiren ou de 1,9 % pour les patients recevant l'hydrochlorothiazide.

Kaliémie : Dans une vaste étude clinique contrôlée contre placebo, les effets contraires de l'aliskiren (150 mg ou 300 mg) et de l'hydrochlorothiazide (12,5 mg ou 25 mg) sur la kaliémie se sont à peu près compensés mutuellement chez de nombreux patients. Chez d'autres patients, l'un ou l'autre des effets peut être dominant. La kaliémie doit être surveillée régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique chez les patients à risque (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Informations supplémentaires sur chacun des composants

D'autres effets indésirables rapportés antérieurement avec un des deux composants peuvent survenir avec Sprimeo HCT, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques.

Aliskiren

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec l'aliskiren à des doses allant jusqu'à 300 mg a été comparable à celle observée avec le placebo. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire, et n'ont nécessité que peu fréquemment une interruption du traitement. La diarrhée constitue l'effet indésirable le plus fréquent.

Les effets indésirables connus de l'aliskiren sont présentés dans le tableau ci-dessous en utilisant la même convention que celle décrite précédemment pour l'association fixe.

Affections du système nerveux	
Fréquent :	Sensations vertigineuses
Affections vasculaires	
Peu fréquent :	Hypotension
Affections gastrointestinales	
Fréquent :	Diarrhée
Affections du système immunitaire	
Rare :	Réactions d'hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	Rash cutané, réactions cutanées graves, y compris nécrolyse épidermique toxique (NET) et réactions au niveau de la muqueuse buccale
Rare :	Angioédèmes
Affections musculo squelettiques et systémiques	
Fréquent :	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent :	Insuffisance rénale aiguë, altération de la fonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Oedèmes périphériques
Investigations	
Fréquent :	Hyperkaliémie
Rare :	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite
Rare :	Augmentation de la créatinine sanguine

Des angioédèmes et des réactions d'hypersensibilité sont survenus durant le traitement par l'aliskiren. Dans les études cliniques contrôlées, des angioédèmes et des réactions d'hypersensibilité sont rarement survenus durant le traitement par l'aliskiren avec des fréquences comparables à celles observées sous traitement par le placebo ou par les comparateurs.

Des cas d'angioédèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioédème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont également été rapportés au cours de la commercialisation. Un certain nombre de ces patients avaient des antécédents d'angioédème ou des symptômes évocateurs d'un angioédème, qui, dans certains cas, étaient associés à l'administration d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioédème, incluant les inhibiteurs du SRAA (IEC ou ARA).

Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées au cours de la commercialisation.

En cas de signes suggérant une réaction d'hypersensibilité/un angioedème (en particulier difficultés à respirer ou à avaler, rash, démangeaisons, urticaire ou gonflement du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, sensations vertigineuses) les patients doivent arrêter le traitement et contacter le médecin (voir rubrique 4.4).

Une arthralgie a été rapportée au cours de la commercialisation. Dans certains cas, elle est survenue dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité.

Hémoglobine et hématocrite : De légères diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite (réductions moyennes d'environ 0,05 mmol/l et 0,16 pourcent, respectivement) ont été observées. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'une anémie. Cet effet s'observe également avec d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine, tels que les IEC et les ARA.

Kaliémie : Des augmentations de la kaliémie ont été observées avec l'aliskiren et celles-ci peuvent être exacerbées par l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA ou par les AINS. Conformément à la pratique clinique courante, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale y compris les électrolytes sériques si une administration concomitante est jugée nécessaire. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Au cours de la commercialisation, des altérations de la fonction rénale et des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients à risque (voir rubrique 4.4). Des œdèmes périphériques, une augmentation de la créatinine sanguine ainsi que des réactions cutanées graves, y compris des nécrolyses épidermiques toxiques (NET) et des réactions au niveau de la muqueuse buccale ont également été rapportés.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide a été largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses plus élevées que celle contenues dans Sprimeo HCT. Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques seuls, y compris par l'hydrochlorothiazide :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare :	Thrombopénie, parfois avec purpura
Très rare :	Agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie
Fréquence indéterminée :	Anémie aplasique
Affections du système immunitaire	
Très rare :	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Hypokaliémie
Fréquent :	Hyperuricémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Rare :	Hypercalcémie, hyperglycémie, aggravation du diabète
Très rare :	Alcalose hypochlorémique
Affections psychiatriques	
Rare :	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare :	Sensations vertigineuses, maux de tête, paresthésies
Affections oculaires	
Rare :	Troubles visuels
Fréquence indéterminée :	Glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare :	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare :	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Perte d'appétit, nausées modérées et vomissements
Rare :	Gêne abdominale, constipation, diarrhées
Très rare :	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare :	Cholestase intrahépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Urticaire et autres formes d'éruption
Rare :	Réactions de photosensibilité
Très rare :	Réactions de type lupus érythémateux disséminé cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique
Fréquence indéterminée :	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée :	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée :	Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	Impuissance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence Asthénie, pyrexie
indéterminée :

Investigations

Très fréquent : Elévations du cholestérol et des triglycérides
Rare : Glycosurie

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données sur le traitement d'un surdosage par Primeo HCT. L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren.

Un surdosage avec l'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et à une déshydratation due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les arythmies cardiaques associées à l'utilisation concomitante de glucosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement approprié doit être instauré.

Dans une étude réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT), sous hémodialyse, la clairance dialytique de l'aliskiren a été faible (< 2 % de la clairance orale). Par conséquent, la dialyse n'est pas une mesure appropriée pour traiter une surexposition à l'aliskiren.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Associations d'un inhibiteur de la rénine (aliskiren) avec un diurétique (hydrochlorothiazide), code ATC : C09XA52

Primeo HCT associe deux composants antihypertenseurs pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension essentielle : l'aliskiren appartient à la classe des inhibiteurs directs de la rénine et l'hydrochlorothiazide à la classe des diurétiques thiazidiques. L'association de ces substances ayant des mécanismes d'action complémentaires apporte un effet antihypertenseur additif, en diminuant la pression artérielle de façon plus importante que chaque composant seul.

Aliskiren

L'aliskiren est un inhibiteur direct de la rénine humaine, non peptidique, sélectif et puissant, actif par voie orale.

En inhibant l'enzyme rénine, l'aliskiren inhibe le SRAA au point d'activation, en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et en diminuant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II. Alors que d'autres inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII)) entraînent, par compensation, une élévation de l'activité rénine plasmatique (ARP), le traitement par l'aliskiren diminue l'ARP d'environ 50 à 80 % chez les patients hypertendus. Des réductions similaires ont été observées lorsque l'aliskiren a été associé à d'autres antihypertenseurs. Les conséquences cliniques des effets sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour.

Chez les patients hypertendus, l'administration une fois par jour d'aliskiren à des doses de 150 mg et 300 mg a entraîné des diminutions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique et diastolique qui ont été maintenues pendant toute la durée de l'intervalle de dose de 24 heures (maintien du bénéfice au petit matin) avec un rapport pic/vallée moyen pour la réponse diastolique allant jusqu'à 98 % pour la dose de 300 mg. 85 à 90 % de l'effet antihypertenseur maximal a été observé après 2 semaines de traitement. L'effet antihypertenseur s'est maintenu au cours du traitement à long terme (12 mois), indépendamment de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique.

Des études d'association ont été menées avec l'aliskiren ajouté au diurétique hydrochlorothiazide, à l'inhibiteur calcique amlodipine et au bêta-bloquant aténolol. Ces associations ont été efficaces et bien tolérées.

L'efficacité et la tolérance du traitement par l'aliskiren ont été comparées au traitement par le ramipril au cours d'une étude de non-infériorité de 9 mois conduite chez 901 patients âgés (≥ 65 ans) présentant une hypertension artérielle systolique essentielle. 150 mg ou 300 mg par jour d'aliskiren ou 5 mg ou 10 mg par jour de ramipril ont été administrés pendant 36 semaines en association optionnelle à un traitement additionnel par l'hydrochlorothiazide (12,5 mg ou 25 mg) à la semaine 12, et par l'amlodipine (5 mg ou 10 mg) à la semaine 22. Au cours des 12 premières semaines, l'aliskiren en monothérapie a diminué la pression artérielle systolique/diastolique de 14,0/5,1 mmHg, en comparaison à 11,6/3,6 mmHg pour le ramipril, en accord avec la non-infériorité de l'aliskiren par rapport au ramipril aux doses choisies et les différences de pression artérielle systolique et diastolique étaient statistiquement significatives. La tolérance était comparable dans les deux groupes de traitement, cependant, la toux a été plus fréquemment rapportée avec le traitement par le ramipril qu'avec le traitement par l'aliskiren (14,2 % vs. 4,4 %), alors que la diarrhée a été plus fréquente avec le traitement par l'aliskiren qu'avec le traitement par le ramipril (6,6 % vs. 5,0 %).

Dans une étude de 8 semaines conduite chez 754 patients âgés hypertendus (≥ 65 ans) et chez des patients très âgés (30 % ≥ 75 ans) l'aliskiren aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg a permis une réduction statistiquement significative de la pression artérielle (à la fois systolique et diastolique) supérieure par rapport au placebo. Aucun effet hypotenseur supplémentaire n'a été observé avec 300 mg d'aliskiren par rapport à 150 mg d'aliskiren. Les trois doses ont été bien tolérées chez les patients âgés et très âgés.

Chez les patients traités lors d'études cliniques contrôlées, il n'a pas été mis en évidence d'hypotension survenant après la première dose ou d'effet sur la fréquence cardiaque. A l'arrêt du traitement, la pression artérielle est revenue progressivement à sa valeur initiale en quelques semaines, sans mise en évidence d'un effet rebond sur la pression artérielle ou l'ARP.

Dans une étude de 36 semaines chez 820 patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche d'origine ischémique, il n'a pas été observé avec l'aliskiren de modification dans le remodelage ventriculaire évalué par le volume télésystolique du ventricule gauche par rapport au placebo, en ajout au traitement de fond.

Les taux combinés de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'attaque cardiaque récurrente, d'accident vasculaire cérébral et de mort subite ressuscitée ont été similaires dans le groupe aliskiren et dans le groupe placebo. Toutefois, chez les patients recevant de l'aliskiren, les taux d'hyperkaliémie, d'hypotension et de dysfonction rénale ont été significativement plus élevés par rapport au groupe placebo.

Le bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal de l'aliskiren a été évalué dans une étude randomisée en double insu, contrôlée contre placebo, menée chez 8 606 patients présentant un diabète de type 2 et une maladie rénale chronique (mise en évidence par une protéinurie et/ou un DFG < 60 ml/min/1,73 m²) avec ou sans maladie cardiovasculaire. Chez la majorité des patients, la pression artérielle était bien contrôlée lors de l'inclusion dans l'étude. Le critère d'évaluation principal était un critère composite de complications cardiovasculaires et rénales.

Dans cette étude, l'aliskiren 300 mg a été comparé au placebo, tous deux ajoutés à un traitement conventionnel qui incluait soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine soit un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine. L'étude a été interrompue prématurément parce qu'il était peu probable que l'aliskiren apporte un bénéfice aux participants. Les résultats préliminaires de l'étude ont indiqué un rapport de risque de 1,09 en faveur du placebo pour le critère principal d'évaluation (intervalle de confiance à 95 % : 0,97, 1,22, $p = 0,17$ [bilatéral]). De plus, une augmentation de l'incidence d'événements indésirables graves a été observée avec l'aliskiren par rapport au placebo en termes de complications rénales (4,7 % *versus* 3,3 %), d'hyperkaliémie (36,9 % *versus* 27,1 %), d'hypotension (18,4 % *versus* 14,6 %) et d'accidents vasculaires cérébraux (2,7 % *versus* 2,0 %). L'augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux non fatals a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Hydrochlorothiazide

Le tubule contourné distal rénal est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Le site de liaison principal pour l'action diurétique thiazidique est le récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal qui inhibe le transport du NaCl dans le tubule contourné distal. Les diurétiques thiazidiques agissent en inhibant le cotransporteur Na⁺Cl⁻ par compétition pour le site Cl⁻, ce qui agit ainsi sur les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités à peu près égales et indirectement en réduisant le volume plasmatique par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique, de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire, et une diminution de la kaliémie.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Plus de 3 900 patients hypertendus ont reçu Sprimeo HCT une fois par jour dans les études cliniques.

Chez des patients hypertendus, Sprimeo HCT administré une fois par jour a induit des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique et diastolique qui se sont maintenues entre deux prises pendant la totalité de l'intervalle des 24 heures. L'effet antihypertenseur se manifeste pleinement en 1 semaine et l'effet maximal est généralement observé en 4 semaines. L'effet hypotenseur s'est maintenu pendant un traitement au long cours et il était indépendant de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et du groupe ethnique. L'effet antihypertenseur d'une dose unique de l'association a persisté pendant 24 heures. A l'arrêt du traitement par l'aliskiren (aliskiren avec ou sans ajout d'hydrochlorothiazide), la pression artérielle est revenue progressivement à sa valeur initiale (en 3 à 4 semaines), sans mise en évidence d'un effet rebond.

Sprimeo HCT a été étudié dans une étude contrôlée contre placebo incluant 2 762 patients hypertendus ayant une pression artérielle diastolique ≥ 95 mmHg et < 110 mmHg (pression artérielle initiale moyenne de 153,6/99,2 mmHg). Dans cette étude, Sprimeo HCT administré à des doses de 150 mg/12,5 mg à 300 mg/25 mg a induit des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle (systolique/diastolique) de respectivement 17,6/11,9 mmHg à 21,2/14,3 mmHg, comparées à 7,5/6,9 mmHg avec le placebo. Les réductions supérieures de la pression artérielle observées avec ces doses en association ont également été significativement plus importantes que celles induites par les mêmes doses d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide administrés en monothérapie. L'association d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide a neutralisé l'augmentation réactionnelle de l'ARP causée par l'hydrochlorothiazide.

Chez des patients hypertendus présentant une hypertension marquée (pression artérielle systolique ≥ 160 mmHg et/ou pression artérielle diastolique ≥ 100 mmHg), Sprimeo HCT à des doses de 150 mg/12,5 mg à 300 mg/25 mg administré sans augmentation de la posologie à partir de la monothérapie a induit des taux de contrôle tensionnel systoliques/diastoliques ($< 140/90$ mmHg) significativement plus élevés que les monothérapies respectives. Dans cette population, le passage de 150 mg/12,5 mg à 300 mg/25 mg de Sprimeo HCT a induit des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique/diastolique allant de 20,6/12,4 mmHg à 24,8/14,5 mmHg, significativement supérieures à celles observées avec les monothérapies respectives. La tolérance du traitement en association a été comparable à celui des monothérapies respectives, indépendamment de la sévérité de l'hypertension et de la présence ou l'absence d'un surcroît de risque cardiovasculaire. L'hypotension et les événements indésirables associés ont été peu fréquents avec le traitement en association, sans augmentation de leur incidence chez les patients âgés.

Dans une étude menée chez 880 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 300 mg d'aliskiren, l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg a induit des réductions de la pression artérielle systolique/diastolique de 15,8/11,0 mmHg, significativement supérieures à celles observées avec 300 mg d'aliskiren en monothérapie. Dans une étude menée chez 722 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 25 mg d'hydrochlorothiazide, l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg a induit des réductions de la pression artérielle systolique/diastolique de 16,78/10,7 mmHg, significativement supérieures à celles observées avec 25 mg d'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Dans une autre étude clinique, l'efficacité et la tolérance de Sprimeo HCT ont également été évaluées chez 489 patients hypertendus obèses qui ne répondaient pas à 25 mg d'hydrochlorothiazide (pression artérielle systolique/diastolique initiale de 149,4/96,8 mmHg). Dans cette population difficile à traiter, Sprimeo HCT a induit une diminution de la pression artérielle (systolique/diastolique) de 15,8/11,9 mmHg comparée à 15,4/11,3 mmHg pour l'irbésartan/hydrochlorothiazide, 13,6/10,3 mmHg pour l'amlodipine/hydrochlorothiazide et 8,6/7,9 mmHg pour l'hydrochlorothiazide en monothérapie, avec un profil de tolérance comparable à celui de l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Dans une étude menée chez 183 patients randomisés présentant une hypertension sévère (pression artérielle diastolique moyenne en position assise ≥ 105 et < 120 mmHg), le traitement par l'aliskiren avec ajout optionnel de 25 mg d'hydrochlorothiazide s'est avéré sûr et efficace pour faire baisser la pression artérielle.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aliskiren

Absorption

Après administration orale, le pic des concentrations plasmatiques d'aliskiren est atteint après 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue de l'aliskiren est d'environ 2 à 3 %. Les repas à haute teneur en graisse réduisent la C_{max} de 85 % et l'ASC de 71 %. Après une administration quotidienne en prise unique, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 7 jours et sont environ 2 fois plus élevées qu'après la prise de la dose initiale.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 135 litres, ce qui indique que l'aliskiren se distribue principalement dans l'espace extravasculaire. La liaison de l'aliskiren aux protéines plasmatiques est modérée (47-51 %) et ne dépend pas de la concentration.

Métabolisme et élimination

La demi-vie moyenne est d'environ 40 heures (allant de 34 à 41 heures). L'aliskiren est éliminé principalement dans les selles sous forme inchangée (récupération d'une dose orale radiomarquée = 91 %). Environ 1,4 % de la dose orale totale est métabolisé. L'enzyme responsable de ce métabolisme est le CYP3A4. Après une administration orale, environ 0,6 % de la dose est retrouvé dans les urines. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne est d'environ 9 l/h.

Linéarité

L'exposition à l'aliskiren a légèrement augmenté de façon proportionnellement plus importante que l'augmentation de la dose. Après administration d'une dose unique dans l'intervalle de dose de 75 à 600 mg, un doublement de la dose résulte en une augmentation de l'ASC et de la C_{max} d'environ 2,3 et 2,6 fois, respectivement. Les mécanismes responsables de la déviation de la dose-proportionnalité n'ont pas été identifiés. Un mécanisme possible est la saturation des transporteurs au site d'absorption ou au niveau de la voie de clairance hépatobiliaire.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (T_{max} d'environ 2 heures). L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique.

L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

Distribution

Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg. L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %), essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant trois fois environ le niveau plasmatique.

Métabolisme et élimination

L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme inchangée. L'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie d'environ 6 à 15 heures en phase terminale d'élimination. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée lors d'une administration répétée et l'accumulation est minime en cas de prise quotidienne. Plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Après administration orale de comprimés de Sprimeo HCT, le temps moyen d'atteinte de la concentration plasmatique maximale est de 1 heure pour l'aliskiren et de 2,5 heures pour l'hydrochlorothiazide.

La vitesse et l'amplitude d'absorption de Sprimeo HCT sont équivalentes à la biodisponibilité de l'aliskiren et de l'hydrochlorothiazide administrés chacun en monothérapie. L'effet des aliments observé pour Sprimeo HCT a été similaire à celui observé pour chacune des monothérapies.

Caractéristiques chez les patients

L'efficacité antihypertensive de Sprimeo HCT administré en une prise quotidienne chez les patients adultes a été démontrée, indépendamment du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle et du groupe ethnique.

Les pharmacocinétiques de l'aliskiren ne sont pas significativement modifiées chez les patients présentant une hépatopathie légère à modérée. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie initiale de Sprimeo HCT n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration de Sprimeo HCT chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). En cas d'insuffisance rénale, le pic plasmatique moyen et l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d'excrétion urinaire est diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une anurie ou une insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et l'utilisation concomitante de Sprimeo HCT avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse. L'administration d'une dose unique de 300 mg d'aliskiren par voie orale a été associée à d'infimes modifications de la pharmacocinétique de l'aliskiren (modification de la C_{max} de moins de 1,2 fois; augmentation de l'ASC jusqu'à 1,6 fois) par rapport aux volontaires sains. L'horaire de l'hémodialyse n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de l'aliskiren chez les patients présentant une IRT. Par conséquent, si l'administration d'aliskiren chez les patients présentant une IRT, sous hémodialyse, est considérée nécessaire, aucun ajustement de la dose n'est justifié chez ces patients. Cependant, l'utilisation de l'aliskiren n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

Aucun ajustement de la dose initiale de Sprimeo HCT n'est nécessaire chez les patients âgés. Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes.

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques dans la population pédiatrique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de pharmacologie de sécurité de l'aliskiren n'ont révélé aucun effet indésirable sur le système nerveux central, respiratoire ou cardiovasculaire. Les résultats des études de toxicité à doses répétées chez l'animal ont concordé avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren. Aucun potentiel cancérigène de l'aliskiren n'a été observé dans une étude de 2 ans chez le rat et de 6 mois chez la souris transgénique. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1 500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. L'aliskiren s'est montré dénué de potentiel mutagène, de toxicité embryofœtale ou d'effet tératogène. La fertilité et le développement prénatal et postnatal n'ont pas été modifiés chez le rat.

Les études précliniques destinées à étayer l'utilisation de l'hydrochlorothiazide chez l'homme ont inclus des tests de génotoxicité *in vitro* et des études de toxicité sur la reproduction et de carcinogénicité chez le rongeur. Il existe de larges données cliniques pour l'hydrochlorothiazide et celles-ci sont mentionnées aux rubriques appropriées.

Les résultats observés dans les études de toxicité de 2 et 13 semaines étaient en ligne avec ceux précédemment observés avec l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. Aucun résultat nouveau ou inattendu pertinent pour une utilisation chez l'homme n'a été observé. Au cours de l'étude de toxicité de 13 semaines chez le rat une augmentation de la vacuolisation cellulaire de la zone glomérulée de la surrénale a été observée. Ceci a été observé chez les animaux traités par l'hydrochlorothiazide mais pas chez les animaux recevant l'aliskiren seul ou le véhicule. Il n'a pas été montré que cet effet était majoré par l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide car il n'était apparent qu'à une sévérité minimale chez tous les animaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Cellulose microcristalline
Crospovidone
Lactose monohydraté
Amidon de blé
Povidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Talc

Pelliculage :

Talc
Hypromellose
Macrogol
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Oxyde de fer noir (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC – Alu :

Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50 ou 56 comprimés en conditionnements simples.

Boîtes de 90, 98 ou 280 comprimés en conditionnements multiples.

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :

Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimés en conditionnements simples.

Boîtes de 56 x 1 comprimés (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité) en conditionnements simples.

Boîtes de 280 comprimés en conditionnements multiples.

Boîtes de 98 x 1 comprimés (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité) en conditionnements multiples.

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/041-060

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

23.06.2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipients : Chaque comprimé contient 50 mg de lactose monohydraté et 49 mg d'amidon de blé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé jaune clair, biconvexe, ovaloïde portant l'inscription « CVV » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes.

Sprimeo HCT est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Sprimeo HCT est indiqué en traitement de substitution chez les patients dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide co-administrés à la même dose que dans l'association.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose recommandée de Sprimeo HCT est d'un comprimé par jour. Sprimeo HCT doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Sprimeo HCT ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

L'effet antihypertenseur se manifeste pleinement en 1 semaine et l'effet maximal est généralement observé en 4 semaines.

Posologie chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie

Une titration de la dose individuelle de chacun des deux composants peut être recommandée avant de passer à l'association fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Sprimeo HCT 300 mg /25 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren 300 mg ou l'hydrochlorothiazide 25 mg en monothérapie ou par Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg ou par Sprimeo HCT 150 mg/25 mg.

Si la pression artérielle reste non contrôlée après 2-4 semaines de traitement, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg/25 mg par jour de Sprimeo HCT. La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Posologie en traitement de substitution

Pour des raisons de commodité, les patients traités par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide sous forme de comprimés séparés peuvent prendre à la place un comprimé de l'association fixe Sprimeo HCT contenant les mêmes doses de composants.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation de Sprimeo HCT est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). L'utilisation concomitante de Sprimeo HCT avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Patients âgés (plus de 65 ans)

La dose initiale recommandée d'aliskiren chez les patients âgés est de 150 mg. Chez la plupart des patients âgés aucune réduction supplémentaire cliniquement significative de la pression artérielle n'est observée avec une augmentation de la dose à 300 mg.

Enfants et adolescents

Sprimeo HCT ne doit pas être utilisé chez l'enfant et les adolescents en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1) ou à d'autres dérivés sulfamidés.
- Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).
- Anurie.
- Insuffisance rénale sévère (DFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la glycoprotéine-P (gp-P), ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine) (voir rubrique 4.5).
- L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Des cas d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie, et des modifications de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez des sujets prédisposés, en particulier lors de l'association de médicaments agissant sur ce système (voir rubrique 5.1). Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'association d'aliskiren avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) n'est donc pas recommandé.

L'utilisation de l'aliskiren en association avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance cardiaque

L'aliskiren doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère (classe fonctionnelle III-IV de la New York Heart Association (NYHA)). Sprimeo HCT doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque en raison de données limitées concernant l'efficacité clinique et la tolérance.

Angioédèmes

Comme avec d'autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des angioédèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioédème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont été rapportés chez des patients traités par l'aliskiren.

Un certain nombre de ces patients avaient des antécédents d'angioédème ou des symptômes évocateurs d'un angioédème, qui, dans certains cas, avaient fait suite à l'utilisation d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioédème, incluant les inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) (voir rubrique 4.8).

Les patients ayant des antécédents d'angioédème peuvent avoir un risque accru de développer un angioédème pendant le traitement par l'aliskiren (voir rubriques 4.3 et 4.8). Des précautions doivent donc être prises en cas de prescription d'aliskiren chez les patients ayant des antécédents d'angioédème et ces patients doivent être surveillés étroitement pendant le traitement (voir rubrique 4.8), en particulier en début de traitement.

En cas de survenue d'un angioédème, Sprimeo HCT doit être rapidement arrêté et un traitement approprié ainsi qu'une surveillance doivent être mis en place jusqu'à disparition complète et durable des signes et des symptômes. De l'adrénaline doit être administrée en cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx. De plus, des mesures nécessaires doivent être mises en place afin de maintenir les voies aériennes dégagées.

Patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique

Chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique, telle qu'observée chez les patients recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Sprimeo HCT. Sprimeo HCT doit être utilisé uniquement après normalisation de toute déplétion sodée et/ou volémique préexistante.

Déséquilibre électrolytique

Le traitement par Sprimeo HCT ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide Sprimeo HCT doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique. Bien que les diurétiques thiazidiques puissent entraîner le développement d'une hypokaliémie, l'administration concomitante d'aliskiren peut réduire l'hypokaliémie induite par le diurétique. Le risque d'hypokaliémie est plus élevé chez les patients présentant une cirrhose hépatique, les patients présentant une diurèse importante, les patients ayant un apport oral d'électrolytes inadéquat et les patients recevant un traitement concomitant avec des corticoïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) (voir rubriques 4.5 et 4.8).

A l'inverse, des augmentations de la kaliémie ont été observées avec l'aliskiren au cours de la commercialisation et celles-ci peuvent être exacerbées par l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA ou par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Conformément à la pratique clinique courante, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale y compris les électrolytes sériques si une administration concomitante est jugée nécessaire. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Sprimeo HCT, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Il n'a pas été mis en évidence que Sprimeo HCT pouvait réduire ou prévenir l'hyponatrémie induite par les diurétiques. En général, la déplétion chlorée est légère et ne nécessite pas de traitement.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire de calcium et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Sprimeo HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration de Sprimeo HCT chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques, notamment les taux de potassium, de créatinine et d'acide urique. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une anurie (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ($DFG \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Il n'existe pas de données concernant l'administration de Sprimeo HCT chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Comme pour les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré en présence de conditions prédisposant à une dysfonction rénale telles qu'une hypovolémie (ex. due à une perte de sang, à une diarrhée sévère ou prolongée, à des vomissements prolongés, etc.), une maladie cardiaque, une maladie hépatique, un diabète ou une maladie rénale. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²). Une insuffisance rénale aiguë, réversible à l'arrêt du traitement, a été rapportée chez des patients à risque recevant l'aliskiren au cours de sa commercialisation. En cas de survenue de tout signe d'insuffisance rénale, l'aliskiren doit être rapidement arrêté.

Insuffisance hépatique

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une hépatopathie évolutive, car des modifications mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Sprimeo HCT chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Du fait du composant hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Sprimeo HCT chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Inhibiteurs modérés de la gp-P

L'administration concomitante de 300 mg d'aliskiren avec 200 mg de kétoconazole ou 240 mg de vérapamil a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec des inhibiteurs modérés de la gp-P tels que le kétoconazole ou le vérapamil (voir rubrique 4.5).

Rétrécissement des valves aortiques et mitrales, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière s'impose chez les patients qui présentent un rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Sténose de l'artère rénale et hypertension rénovasculaire

On ne dispose d'aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés concernant l'utilisation de Sprimeo HCT chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, ou une sténose sur rein unique. Toutefois, comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, le risque d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale sévère aiguë, est augmenté lorsque les patients présentant une sténose de l'artère rénale sont traités par l'aliskiren. Par conséquent, des précautions doivent être prises chez ces patients. En cas de survenue d'une insuffisance rénale, le traitement doit être arrêté.

Lupus érythémateux

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.

Effets métaboliques et endocriniens

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol et triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux chez les patients diabétiques. L'utilisation concomitante de Sprimeo HCT avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète (voir rubrique 4.3).

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique (voir rubrique 4.3). L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique du fait de la diminution de sa clairance et peut entraîner ou exacerber une hyperuricémie préexistante, ainsi que précipiter des crises de goutte chez les patients prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Sprimeo HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité lors du traitement par Sprimeo HCT. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

Général

En cas de diarrhée sévère et persistante, le traitement par Sprimeo HCT doit être arrêté.

Comme avec tout agent antihypertenseur, une diminution excessive de la pression artérielle chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cardiovasculaire ischémique peut provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients, mais elles sont plus susceptibles de se produire chez les patients allergiques et asthmatiques.

Excipients

Sprimeo HCT contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Sprimeo HCT contient de l'amidon de blé. Il peut être administré en cas de maladie cœliaque. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Informations sur les interactions de Sprimeo HCT

Médicaments agissant sur la kaliémie : L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide est atténué par l'effet d'épargne potassique de l'aliskiren. Cependant, cet effet de l'hydrochlorothiazide sur le potassium sérique est susceptible d'être potentialisé par d'autres médicaments associés à une déplétion potassique et à une hypokaliémie (par exemple les autres diurétiques hypokaliémiants, les corticoïdes, les laxatifs, l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'amphotéricine, la carbénoxolone, la pénicilline G, les dérivés de l'acide acétylsalicylique). A l'inverse, l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA, d'AINS ou de substances augmentant la kaliémie (ex. diurétiques épargneurs du potassium, suppléments potassiques, substituts de sel contenant du potassium, héparine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie. Si une administration concomitante avec une substance agissant sur la kaliémie est jugée nécessaire, des précautions devront être prises. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments influencés par des perturbations de la kaliémie : Il est recommandé de contrôler régulièrement la kaliémie lorsque Sprimeo HCT est administré avec des médicaments qui sont influencés par des perturbations de la kaliémie (par exemple glucosides digitaliques, antiarythmiques).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs : Comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. Les AINS peuvent aussi diminuer les effets diurétiques et antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide.

Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (patients déshydratés ou patients âgés) l'administration concomitante d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide avec les AINS peut aggraver la détérioration de la fonction rénale, y compris jusqu'à une possible insuffisance rénale aiguë, qui est généralement réversible. Par conséquent, l'administration de Sprimeo HCT avec un AINS nécessite donc des précautions, en particulier chez les patients âgés.

Autres agents antihypertenseurs : L'effet antihypertenseur de Sprimeo HCT peut être majoré en cas d'administration concomitante d'autres agents antihypertenseurs.

Informations supplémentaires sur les interactions de l'aliskiren

L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique de l'aliskiren comprennent l'acénocoumarol, l'aténolol, le célécoxib, le fénofibrate, la pioglitazone, l'allopurinol, l'isosorbide-5-mononitrate, la digoxine, la metformine, l'amlodipine, l'atorvastatine, la cimétidine et l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été identifiée. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie de l'aliskiren ou de ces médicaments co-administrés n'est nécessaire.

Interactions avec la glycoprotéine-P : Au cours d'études précliniques, MDR1/Mdr1a/1b (gp-P) est apparu comme le principal système d'efflux impliqué dans l'absorption intestinale et l'excrétion biliaire d'aliskiren. La rifampicine, qui est un inducteur de la gp-P, a réduit la biodisponibilité de l'aliskiren d'environ 50 % dans une étude clinique. Les autres inducteurs de la gp-P (millepertuis) peuvent réduire la biodisponibilité de l'aliskiren. Bien que ceci n'ait pas été étudié pour l'aliskiren, la gp-P est connue pour contrôler également l'absorption tissulaire d'un grand nombre de substrats et les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter le rapport de la concentration tissulaire sur la concentration plasmatique. C'est pourquoi, les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter les concentrations tissulaires de façon plus importante que les concentrations plasmatiques. Le potentiel d'interactions médicamenteuses au site gp-P dépendra probablement du degré d'inhibition de ce transporteur.

Inhibiteurs puissants de la gp-P : Une étude d'interaction médicamenteuse en dose unique chez des volontaires sains a montré que la ciclosporine (200 et 600 mg) augmente la C_{max} de 75 mg d'aliskiren d'environ 2,5 fois et l'ASC d'environ 5 fois. L'augmentation peut être plus importante avec des doses d'aliskiren plus élevées. Chez des volontaires sains, l'itraconazole (100 mg) augmente l'ASC et la C_{max} de l'aliskiren (150 mg) de 6,5 fois et de 5,8 fois, respectivement. Aussi, l'administration concomitante d'aliskiren avec des inhibiteurs puissants de la gp-P est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs modérés de la gp-P : L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg) ou de vérapamil (240 mg) avec l'aliskiren (300 mg) a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. En présence de kétoconazole ou de vérapamil, on s'attend à ce que les taux plasmatiques d'aliskiren atteignent les valeurs que l'on obtiendrait en cas de doublement de la dose d'aliskiren ; au cours d'études cliniques contrôlées, l'administration de doses d'aliskiren allant jusqu'à 600 mg, soit le double de la dose thérapeutique maximale recommandée, s'est avérée bien tolérée. Les études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'aliskiren et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale d'aliskiren et diminue l'excrétion biliaire. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec le kétoconazole, le vérapamil ou d'autres inhibiteurs modérés de la gp-P (clarithromycine, télithromycine, érythromycine, amiodarone).

Substrats de la gp-P ou inhibiteurs faibles : Aucune interaction pertinente avec l'aténolol, la digoxine, l'amlodipine ou la cimétidine n'a été observée. En cas d'administration avec l'atorvastatine (80 mg), l'ASC et la C_{max} d'aliskiren (300 mg) à l'état d'équilibre ont augmenté de 50 %.

Inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP) : Des études précliniques ont montré que l'aliskiren pourrait être un substrat des polypeptides transporteurs des anions organiques. Il existe donc une interaction potentielle entre les inhibiteurs des OATP et l'aliskiren lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante (voir interaction avec le jus de pamplemousse).

Jus de pamplemousse : La prise de jus de pamplemousse avec l'aliskiren a entraîné une diminution de l'ASC et de la C_{max} de l'aliskiren. La prise concomitante avec 150 mg d'aliskiren a entraîné une diminution de 61 % de l'ASC de l'aliskiren et celle avec 300 mg d'aliskiren a entraîné une diminution de 38 % de l'ASC de l'aliskiren. Cette diminution est probablement due à une inhibition, par le jus de pamplemousse, des polypeptides transporteurs des anions organiques, résultant en une diminution de l'absorption de l'aliskiren au niveau du tractus gastro-intestinal. Par conséquent, en raison du risque d'échec thérapeutique, Sprimeo HCT ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Furosémide : Lorsque l'aliskiren a été co-administré avec le furosémide, l'ASC et la C_{max} du furosémide ont été diminuées de 28 % et 49 % respectivement. Il est donc recommandé de surveiller les effets du traitement par le furosémide lors de l'instauration et de l'ajustement du traitement afin d'éviter une éventuelle insuffisance de l'effet en cas de surcharge volémique.

Warfarine : Les effets de l'aliskiren sur la pharmacocinétique de la warfarine n'ont pas été étudiés.

Aliments : Les repas à haute teneur en graisse réduisent de façon substantielle l'absorption de l'aliskiren.

Informations supplémentaires sur les interactions de l'hydrochlorothiazide

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques en cas d'administration concomitante :

Lithium : Les diurétiques thiazidiques diminuant la clairance rénale du lithium, le risque de toxicité du lithium peut donc être majoré avec l'hydrochlorothiazide. La co-administration de lithium et d'hydrochlorothiazide n'est pas recommandée. Si cette association s'avère indispensable, la lithémie doit être surveillée étroitement pendant le traitement concomitant.

Médicaments pouvant induire des torsades de pointes : En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments pouvant induire des torsades de pointes, en particulier les antiarythmiques de classe Ia et de classe III et certains antipsychotiques.

Médicaments affectant la natrémie : L'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.

Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline) : L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.

Digoxine ou autres digitaliques : Des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

Vitamine D et sels de calcium : L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux) : Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4). La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

Bêta-bloquants et diazoxide : Le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêta-bloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.

Médicaments anti-goutteux : Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments uricosuriques car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfapyrazole peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.

Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique : Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.

Amantadine : Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables de l'amantadine.

Résines échangeuses d'ions : L'absorption des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets sub-thérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Cependant, échelonner les prises d'hydrochlorothiazide et de résines de façon à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 heures avant ou de 4 à 6 heures après l'administration de résines pourrait potentiellement minimiser cette interaction.

Agents cytotoxiques : Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (ex. cyclophosphamide, méthotrexate), et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

Myorelaxants non dépolarisants : Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des myorelaxants, tels que les dérivés du curare.

Alcool, barbituriques ou narcotiques : L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont également un effet hypotenseur (ex. par réduction de l'activité du système nerveux central sympathique ou par effet vasodilatateur direct) peut potentialiser une hypotension orthostatique.

Méthylidopa : Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylidopa.

Produits de contraste iodés : En cas de déshydratation induite par les diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier en cas d'administration de doses élevées de produits contenant de l'iode. Les patients doivent être réhydratés avant l'administration.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'aliskiren chez la femme enceinte. L'aliskiren n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin (voir rubrique 5.3). D'autres substances agissant directement sur le SRAA ont été associées à la survenue de malformations fœtales sévères et de décès néonataux en cas d'utilisation pendant le second et le troisième trimestres. Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Il n'a pas été mené d'études cliniques spécifiques avec cette association, par conséquent, Sprimeo HCT ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse ni chez les femmes envisageant une grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3). En cas de grossesse envisagée, le passage à un autre traitement alternatif adapté doit être effectué à l'avance. Si une grossesse est détectée pendant le traitement, Sprimeo HCT doit être interrompu dès que possible.

Allaitement

Chez l'homme, on ignore si l'aliskiren est excrété dans le lait maternel. Chez la ratte, l'aliskiren était excrété dans le lait.

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation.

L'utilisation de Sprimeo HCT pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Sprimeo HCT est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il est peu probable que Sprimeo HCT ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, l'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de tout traitement antihypertenseur.

4.8 Effets indésirables

Aliskiren/hydrochlorothiazide en association

La sécurité d'emploi de Sprimeo HCT a été évaluée dans 9 études cliniques menées chez plus de 3 900 patients, dont plus de 700 patients traités pendant plus de 6 mois et 190 patients pendant plus d'un an. Aucun lien n'a été observé entre l'incidence des effets indésirables et le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle ou le groupe ethnique. L'incidence globale des effets indésirables rapportés chez les patients traités par Sprimeo HCT à des doses allant jusqu'à 300 mg/25 mg a été comparable à celle observée avec le placebo. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire et ils n'ont nécessité que peu fréquemment une interruption du traitement. La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquemment observé avec Sprimeo HCT. Les effets indésirables rapportés précédemment avec un des composants de Sprimeo HCT (aliskiren et hydrochlorothiazide) et listés dans les paragraphes respectifs de chaque composant peuvent survenir avec Sprimeo HCT.

La fréquence des effets indésirables présentés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections gastro-intestinales

Fréquent :	Diarrhée
------------	----------

Diarrhée : La diarrhée est un effet indésirable dose-dépendant pour l'aliskiren. Dans les études cliniques contrôlées, l'incidence de la diarrhée chez les patients traités par Sprimeo HCT a été de 1,3 % par rapport à 1,4 % pour les patients recevant l'aliskiren ou de 1,9 % pour les patients recevant l'hydrochlorothiazide.

Kaliémie : Dans une vaste étude clinique contrôlée contre placebo, les effets contraires de l'aliskiren (150 mg ou 300 mg) et de l'hydrochlorothiazide (12,5 mg ou 25 mg) sur la kaliémie se sont à peu près compensés mutuellement chez de nombreux patients. Chez d'autres patients, l'un ou l'autre des effets peut être dominant. La kaliémie doit être surveillée régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique chez les patients à risque (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Informations supplémentaires sur chacun des composants

D'autres effets indésirables rapportés antérieurement avec un des deux composants peuvent survenir avec Sprimeo HCT, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques.

Aliskiren

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec l'aliskiren à des doses allant jusqu'à 300 mg a été comparable à celle observée avec le placebo. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire, et n'ont nécessité que peu fréquemment une interruption du traitement. La diarrhée constitue l'effet indésirable le plus fréquent.

Les effets indésirables connus de l'aliskiren sont présentés dans le tableau ci-dessous en utilisant la même convention que celle décrite précédemment pour l'association fixe.

Affections du système nerveux	
Fréquent :	Sensations vertigineuses
Affections vasculaires	
Peu fréquent :	Hypotension
Affections gastrointestinales	
Fréquent :	Diarrhée
Affections du système immunitaire	
Rare :	Réactions d'hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	Rash cutané, réactions cutanées graves, y compris nécrolyse épidermique toxique (NET) et réactions au niveau de la muqueuse buccale
Rare :	Angioédèmes
Affections musculo squelettiques et systémiques	
Fréquent :	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent :	Insuffisance rénale aiguë, altération de la fonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Oedèmes périphériques
Investigations	
Fréquent :	Hyperkaliémie
Rare :	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite
Rare :	Augmentation de la créatinine sanguine

Des angioédèmes et des réactions d'hypersensibilité sont survenus durant le traitement par l'aliskiren. Dans les études cliniques contrôlées, des angioédèmes et des réactions d'hypersensibilité sont rarement survenus durant le traitement par l'aliskiren avec des fréquences comparables à celles observées sous traitement par le placebo ou par les comparateurs.

Des cas d'angioédèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioédème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont également été rapportés au cours de la commercialisation. Un certain nombre de ces patients avaient des antécédents d'angioédème ou des symptômes évocateurs d'un angioédème, qui, dans certains cas, étaient associés à l'administration d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioédème, incluant les inhibiteurs du SRAA (IEC ou ARA).

Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées au cours de la commercialisation.

En cas de signes suggérant une réaction d'hypersensibilité/un angioœdème (en particulier difficultés à respirer ou à avaler, rash, démangeaisons, urticaire ou gonflement du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, sensations vertigineuses) les patients doivent arrêter le traitement et contacter le médecin (voir rubrique 4.4).

Une arthralgie a été rapportée au cours de la commercialisation. Dans certains cas, elle est survenue dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité.

Hémoglobine et hématocrite : De légères diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite (réductions moyennes d'environ 0,05 mmol/l et 0,16 pourcent, respectivement) ont été observées. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'une anémie. Cet effet s'observe également avec d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine, tels que les IEC et les ARA.

Kaliémie : Des augmentations de la kaliémie ont été observées avec l'aliskiren et celles-ci peuvent être exacerbées par l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA ou par les AINS. Conformément à la pratique clinique courante, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale y compris les électrolytes sériques si une administration concomitante est jugée nécessaire. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Au cours de la commercialisation, des altérations de la fonction rénale et des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients à risque (voir rubrique 4.4). Des œdèmes périphériques, une augmentation de la créatinine sanguine ainsi que des réactions cutanées graves, y compris des nécrolyses épidermiques toxiques (NET) et des réactions au niveau de la muqueuse buccale ont également été rapportés.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide a été largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses plus élevées que celle contenues dans Sprimeo HCT. Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques seuls, y compris par l'hydrochlorothiazide :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare :	Thrombopénie, parfois avec purpura
Très rare :	Agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie
Fréquence indéterminée :	Anémie aplasique
Affections du système immunitaire	
Très rare :	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Hypokaliémie
Fréquent :	Hyperuricémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Rare :	Hypercalcémie, hyperglycémie, aggravation du diabète
Très rare :	Alcalose hypochlorémique
Affections psychiatriques	
Rare :	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare :	Sensations vertigineuses, maux de tête, paresthésies
Affections oculaires	
Rare :	Troubles visuels
Fréquence indéterminée :	Glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare :	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare :	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Perte d'appétit, nausées modérées et vomissements
Rare :	Gêne abdominale, constipation, diarrhées
Très rare :	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare :	Cholestase intrahépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Urticaire et autres formes d'éruption
Rare :	Réactions de photosensibilité
Très rare :	Réactions de type lupus érythémateux disséminé cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique
Fréquence indéterminée :	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée :	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée :	Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	Impuissance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence Asthénie, pyrexie
indéterminée :

Investigations

Très fréquent : Elévations du cholestérol et des triglycérides
Rare : Glycosurie

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données sur le traitement d'un surdosage par Primeo HCT. L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren.

Un surdosage avec l'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et à une déshydratation due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les arythmies cardiaques associées à l'utilisation concomitante de glucosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement approprié doit être instauré.

Dans une étude réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT), sous hémodialyse, la clairance dialytique de l'aliskiren a été faible (< 2 % de la clairance orale). Par conséquent, la dialyse n'est pas une mesure appropriée pour traiter une surexposition à l'aliskiren.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Associations d'un inhibiteur de la rénine (aliskiren) avec un diurétique (hydrochlorothiazide), code ATC : C09XA52

Primeo HCT associe deux composants antihypertenseurs pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension essentielle : l'aliskiren appartient à la classe des inhibiteurs directs de la rénine et l'hydrochlorothiazide à la classe des diurétiques thiazidiques. L'association de ces substances ayant des mécanismes d'action complémentaires apporte un effet antihypertenseur additif, en diminuant la pression artérielle de façon plus importante que chaque composant seul.

Aliskiren

L'aliskiren est un inhibiteur direct de la rénine humaine, non peptidique, sélectif et puissant, actif par voie orale.

En inhibant l'enzyme rénine, l'aliskiren inhibe le SRAA au point d'activation, en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et en diminuant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II. Alors que d'autres inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII)) entraînent, par compensation, une élévation de l'activité rénine plasmatique (ARP), le traitement par l'aliskiren diminue l'ARP d'environ 50 à 80 % chez les patients hypertendus. Des réductions similaires ont été observées lorsque l'aliskiren a été associé à d'autres antihypertenseurs. Les conséquences cliniques des effets sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour.

Chez les patients hypertendus, l'administration une fois par jour d'aliskiren à des doses de 150 mg et 300 mg a entraîné des diminutions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique et diastolique qui ont été maintenues pendant toute la durée de l'intervalle de dose de 24 heures (maintien du bénéfice au petit matin) avec un rapport pic/vallée moyen pour la réponse diastolique allant jusqu'à 98 % pour la dose de 300 mg. 85 à 90 % de l'effet antihypertenseur maximal a été observé après 2 semaines de traitement. L'effet antihypertenseur s'est maintenu au cours du traitement à long terme (12 mois), indépendamment de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique.

Des études d'association ont été menées avec l'aliskiren ajouté au diurétique hydrochlorothiazide, à l'inhibiteur calcique amlodipine et au bêta-bloquant aténolol. Ces associations ont été efficaces et bien tolérées.

L'efficacité et la tolérance du traitement par l'aliskiren ont été comparées au traitement par le ramipril au cours d'une étude de non-infériorité de 9 mois conduite chez 901 patients âgés (≥ 65 ans) présentant une hypertension artérielle systolique essentielle. 150 mg ou 300 mg par jour d'aliskiren ou 5 mg ou 10 mg par jour de ramipril ont été administrés pendant 36 semaines en association optionnelle à un traitement additionnel par l'hydrochlorothiazide (12,5 mg ou 25 mg) à la semaine 12, et par l'amlodipine (5 mg ou 10 mg) à la semaine 22. Au cours des 12 premières semaines, l'aliskiren en monothérapie a diminué la pression artérielle systolique/diastolique de 14,0/5,1 mmHg, en comparaison à 11,6/3,6 mmHg pour le ramipril, en accord avec la non-infériorité de l'aliskiren par rapport au ramipril aux doses choisies et les différences de pression artérielle systolique et diastolique étaient statistiquement significatives. La tolérance était comparable dans les deux groupes de traitement, cependant, la toux a été plus fréquemment rapportée avec le traitement par le ramipril qu'avec le traitement par l'aliskiren (14,2 % vs. 4,4 %), alors que la diarrhée a été plus fréquente avec le traitement par l'aliskiren qu'avec le traitement par le ramipril (6,6 % vs. 5,0 %).

Dans une étude de 8 semaines conduite chez 754 patients âgés hypertendus (≥ 65 ans) et chez des patients très âgés (30 % ≥ 75 ans) l'aliskiren aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg a permis une réduction statistiquement significative de la pression artérielle (à la fois systolique et diastolique) supérieure par rapport au placebo. Aucun effet hypotenseur supplémentaire n'a été observé avec 300 mg d'aliskiren par rapport à 150 mg d'aliskiren. Les trois doses ont été bien tolérées chez les patients âgés et très âgés.

Chez les patients traités lors d'études cliniques contrôlées, il n'a pas été mis en évidence d'hypotension survenant après la première dose ou d'effet sur la fréquence cardiaque. A l'arrêt du traitement, la pression artérielle est revenue progressivement à sa valeur initiale en quelques semaines, sans mise en évidence d'un effet rebond sur la pression artérielle ou l'ARP.

Dans une étude de 36 semaines chez 820 patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche d'origine ischémique, il n'a pas été observé avec l'aliskiren de modification dans le remodelage ventriculaire évalué par le volume télésystolique du ventricule gauche par rapport au placebo, en ajout au traitement de fond.

Les taux combinés de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'attaque cardiaque récurrente, d'accident vasculaire cérébral et de mort subite ressuscitée ont été similaires dans le groupe aliskiren et dans le groupe placebo. Toutefois, chez les patients recevant de l'aliskiren, les taux d'hyperkaliémie, d'hypotension et de dysfonction rénale ont été significativement plus élevés par rapport au groupe placebo.

Le bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal de l'aliskiren a été évalué dans une étude randomisée en double insu, contrôlée contre placebo, menée chez 8 606 patients présentant un diabète de type 2 et une maladie rénale chronique (mise en évidence par une protéinurie et/ou un DFG < 60 ml/min/1,73 m²) avec ou sans maladie cardiovasculaire. Chez la majorité des patients, la pression artérielle était bien contrôlée lors de l'inclusion dans l'étude. Le critère d'évaluation principal était un critère composite de complications cardiovasculaires et rénales.

Dans cette étude, l'aliskiren 300 mg a été comparé au placebo, tous deux ajoutés à un traitement conventionnel qui incluait soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine soit un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine. L'étude a été interrompue prématurément parce qu'il était peu probable que l'aliskiren apporte un bénéfice aux participants. Les résultats préliminaires de l'étude ont indiqué un rapport de risque de 1,09 en faveur du placebo pour le critère principal d'évaluation (intervalle de confiance à 95 % : 0,97, 1,22, $p = 0,17$ [bilatéral]). De plus, une augmentation de l'incidence d'événements indésirables graves a été observée avec l'aliskiren par rapport au placebo en termes de complications rénales (4,7 % *versus* 3,3 %), d'hyperkaliémie (36,9 % *versus* 27,1 %), d'hypotension (18,4 % *versus* 14,6 %) et d'accidents vasculaires cérébraux (2,7 % *versus* 2,0 %). L'augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux non fatals a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Hydrochlorothiazide

Le tubule contourné distal rénal est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Le site de liaison principal pour l'action diurétique thiazidique est le récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal qui inhibe le transport du NaCl dans le tubule contourné distal. Les diurétiques thiazidiques agissent en inhibant le cotransporteur Na⁺Cl⁻ par compétition pour le site Cl⁻, ce qui agit ainsi sur les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités à peu près égales et indirectement en réduisant le volume plasmatique par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique, de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire, et une diminution de la kaliémie.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Plus de 3 900 patients hypertendus ont reçu Sprimeo HCT une fois par jour dans les études cliniques.

Chez des patients hypertendus, Sprimeo HCT administré une fois par jour a induit des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique et diastolique qui se sont maintenues entre deux prises pendant la totalité de l'intervalle des 24 heures. L'effet antihypertenseur se manifeste pleinement en 1 semaine et l'effet maximal est généralement observé en 4 semaines. L'effet hypotenseur s'est maintenu pendant un traitement au long cours et il était indépendant de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et du groupe ethnique. L'effet antihypertenseur d'une dose unique de l'association a persisté pendant 24 heures. A l'arrêt du traitement par l'aliskiren (aliskiren avec ou sans ajout d'hydrochlorothiazide), la pression artérielle est revenue progressivement à sa valeur initiale (en 3 à 4 semaines), sans mise en évidence d'un effet rebond.

Sprimeo HCT a été étudié dans une étude contrôlée contre placebo incluant 2 762 patients hypertendus ayant une pression artérielle diastolique ≥ 95 mmHg et < 110 mmHg (pression artérielle initiale moyenne de 153,6/99,2 mmHg). Dans cette étude, Sprimeo HCT administré à des doses de 150 mg/12,5 mg à 300 mg/25 mg a induit des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle (systolique/diastolique) de respectivement 17,6/11,9 mmHg à 21,2/14,3 mmHg, comparées à 7,5/6,9 mmHg avec le placebo. Les réductions supérieures de la pression artérielle observées avec ces doses en association ont également été significativement plus importantes que celles induites par les mêmes doses d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide administrés en monothérapie. L'association d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide a neutralisé l'augmentation réactionnelle de l'ARP causée par l'hydrochlorothiazide.

Chez des patients hypertendus présentant une hypertension marquée (pression artérielle systolique ≥ 160 mmHg et/ou pression artérielle diastolique ≥ 100 mmHg), Sprimeo HCT à des doses de 150 mg/12,5 mg à 300 mg/25 mg administré sans augmentation de la posologie à partir de la monothérapie a induit des taux de contrôle tensionnel systoliques/diastoliques ($< 140/90$ mmHg) significativement plus élevés que les monothérapies respectives. Dans cette population, le passage de 150 mg/12,5 mg à 300 mg/25 mg de Sprimeo HCT a induit des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique/diastolique allant de 20,6/12,4 mmHg à 24,8/14,5 mmHg, significativement supérieures à celles observées avec les monothérapies respectives. La tolérance du traitement en association a été comparable à celui des monothérapies respectives, indépendamment de la sévérité de l'hypertension et de la présence ou l'absence d'un surcroît de risque cardiovasculaire. L'hypotension et les événements indésirables associés ont été peu fréquents avec le traitement en association, sans augmentation de leur incidence chez les patients âgés.

Dans une étude menée chez 880 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 300 mg d'aliskiren, l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg a induit des réductions de la pression artérielle systolique/diastolique de 15,8/11,0 mmHg, significativement supérieures à celles observées avec 300 mg d'aliskiren en monothérapie. Dans une étude menée chez 722 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 25 mg d'hydrochlorothiazide, l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg a induit des réductions de la pression artérielle systolique/diastolique de 16,78/10,7 mmHg, significativement supérieures à celles observées avec 25 mg d'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Dans une autre étude clinique, l'efficacité et la tolérance de Sprimeo HCT ont également été évaluées chez 489 patients hypertendus obèses qui ne répondaient pas à 25 mg d'hydrochlorothiazide (pression artérielle systolique/diastolique initiale de 149,4/96,8 mmHg). Dans cette population difficile à traiter, Sprimeo HCT a induit une diminution de la pression artérielle (systolique/diastolique) de 15,8/11,9 mmHg comparée à 15,4/11,3 mmHg pour l'irbésartan/hydrochlorothiazide, 13,6/10,3 mmHg pour l'amlodipine/hydrochlorothiazide et 8,6/7,9 mmHg pour l'hydrochlorothiazide en monothérapie, avec un profil de tolérance comparable à celui de l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Dans une étude menée chez 183 patients randomisés présentant une hypertension sévère (pression artérielle diastolique moyenne en position assise ≥ 105 et < 120 mmHg), le traitement par l'aliskiren avec ajout optionnel de 25 mg d'hydrochlorothiazide s'est avéré sûr et efficace pour faire baisser la pression artérielle.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aliskiren

Absorption

Après administration orale, le pic des concentrations plasmatiques d'aliskiren est atteint après 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue de l'aliskiren est d'environ 2 à 3 %. Les repas à haute teneur en graisse réduisent la C_{max} de 85 % et l'ASC de 71 %. Après une administration quotidienne en prise unique, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 7 jours et sont environ 2 fois plus élevées qu'après la prise de la dose initiale.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 135 litres, ce qui indique que l'aliskiren se distribue principalement dans l'espace extravasculaire. La liaison de l'aliskiren aux protéines plasmatiques est modérée (47-51 %) et ne dépend pas de la concentration.

Métabolisme et élimination

La demi-vie moyenne est d'environ 40 heures (allant de 34 à 41 heures). L'aliskiren est éliminé principalement dans les selles sous forme inchangée (récupération d'une dose orale radiomarquée = 91 %). Environ 1,4 % de la dose orale totale est métabolisé. L'enzyme responsable de ce métabolisme est le CYP3A4. Après une administration orale, environ 0,6 % de la dose est retrouvé dans les urines. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne est d'environ 9 l/h.

Linéarité

L'exposition à l'aliskiren a légèrement augmenté de façon proportionnellement plus importante que l'augmentation de la dose. Après administration d'une dose unique dans l'intervalle de dose de 75 à 600 mg, un doublement de la dose résulte en une augmentation de l'ASC et de la C_{max} d'environ 2,3 et 2,6 fois, respectivement. Les mécanismes responsables de la déviation de la dose-proportionnalité n'ont pas été identifiés. Un mécanisme possible est la saturation des transporteurs au site d'absorption ou au niveau de la voie de clairance hépatobiliaire.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (T_{max} d'environ 2 heures). L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique.

L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

Distribution

Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg. L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %), essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant trois fois environ le niveau plasmatique.

Métabolisme et élimination

L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme inchangée. L'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie d'environ 6 à 15 heures en phase terminale d'élimination. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée lors d'une administration répétée et l'accumulation est minime en cas de prise quotidienne. Plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Après administration orale de comprimés de Sprimeo HCT, le temps moyen d'atteinte de la concentration plasmatique maximale est de 1 heure pour l'aliskiren et de 2,5 heures pour l'hydrochlorothiazide.

La vitesse et l'amplitude d'absorption de Sprimeo HCT sont équivalentes à la biodisponibilité de l'aliskiren et de l'hydrochlorothiazide administrés chacun en monothérapie. L'effet des aliments observé pour Sprimeo HCT a été similaire à celui observé pour chacune des monothérapies.

Caractéristiques chez les patients

L'efficacité antihypertensive de Sprimeo HCT administré en une prise quotidienne chez les patients adultes a été démontrée, indépendamment du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle et du groupe ethnique.

Les pharmacocinétiques de l'aliskiren ne sont pas significativement modifiées chez les patients présentant une hépatopathie légère à modérée. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie initiale de Sprimeo HCT n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration de Sprimeo HCT chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). En cas d'insuffisance rénale, le pic plasmatique moyen et l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d'excrétion urinaire est diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Sprimeo HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une anurie ou une insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et l'utilisation concomitante de Sprimeo HCT avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse. L'administration d'une dose unique de 300 mg d'aliskiren par voie orale a été associée à d'infimes modifications de la pharmacocinétique de l'aliskiren (modification de la C_{max} de moins de 1,2 fois; augmentation de l'ASC jusqu'à 1,6 fois) par rapport aux volontaires sains. L'horaire de l'hémodialyse n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de l'aliskiren chez les patients présentant une IRT. Par conséquent, si l'administration d'aliskiren chez les patients présentant une IRT, sous hémodialyse, est considérée nécessaire, aucun ajustement de la dose n'est justifié chez ces patients. Cependant, l'utilisation de l'aliskiren n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

Aucun ajustement de la dose initiale de Sprimeo HCT n'est nécessaire chez les patients âgés. Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes.

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques dans la population pédiatrique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de pharmacologie de sécurité de l'aliskiren n'ont révélé aucun effet indésirable sur le système nerveux central, respiratoire ou cardiovasculaire. Les résultats des études de toxicité à doses répétées chez l'animal ont concordé avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren. Aucun potentiel cancérigène de l'aliskiren n'a été observé dans une étude de 2 ans chez le rat et de 6 mois chez la souris transgénique. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1 500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. L'aliskiren s'est montré dénué de potentiel mutagène, de toxicité embryofœtale ou d'effet tératogène. La fertilité et le développement prénatal et postnatal n'ont pas été modifiés chez le rat.

Les études précliniques destinées à étayer l'utilisation de l'hydrochlorothiazide chez l'homme ont inclus des tests de génotoxicité *in vitro* et des études de toxicité sur la reproduction et de carcinogénicité chez le rongeur. Il existe de larges données cliniques pour l'hydrochlorothiazide et celles-ci sont mentionnées aux rubriques appropriées.

Les résultats observés dans les études de toxicité de 2 et 13 semaines étaient en ligne avec ceux précédemment observés avec l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. Aucun résultat nouveau ou inattendu pertinent pour une utilisation chez l'homme n'a été observé. Au cours de l'étude de toxicité de 13 semaines chez le rat une augmentation de la vacuolisation cellulaire de la zone glomérulée de la surrénale a été observée. Ceci a été observé chez les animaux traités par l'hydrochlorothiazide mais pas chez les animaux recevant l'aliskiren seul ou le véhicule. Il n'a pas été montré que cet effet était majoré par l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide car il n'était apparent qu'à une sévérité minimale chez tous les animaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Cellulose microcristalline
Crospovidone
Lactose monohydraté
Amidon de blé
Povidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Talc

Pelliculage :

Talc
Hypromellose
Macrogol
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Oxyde de fer jaune (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC – Alu :

Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50 ou 56 comprimés en conditionnements simples.

Boîtes de 90, 98 ou 280 comprimés en conditionnements multiples.

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :

Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimés en conditionnements simples.

Boîtes de 56 x 1 comprimés (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité) en conditionnements simples.

Boîtes de 280 comprimés en conditionnements multiples.

Boîtes de 98 x 1 comprimés (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité) en conditionnements multiples.

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/061-080

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

23.06.2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.

CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

- **OBLIGATION DE MISE EN PLACE DE MESURES POST-AUTORISATION**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux et le rapport d'étude pour la phase active de traitement de l'étude ALTITUDE lorsqu'il sera disponible.	31 juillet 2012
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre et mettre à jour le plan de gestion des risques (PGR) décrivant de façon adéquate l'ensemble des points d'intérêts de tolérance, les activités de pharmacovigilance et celles définies pour identifier, caractériser, prévenir et minimiser les risques.	Dans le mois suivant la décision de la Commission européenne

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE CONTENANT DES
PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PVC/PCTFE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/010	7 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/011	14 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/012	28 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/013	30 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/014	50 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/015	56 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/016	56 comprimés pelliculés (56x1 ; plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
EU/1/11/683/017	90 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/018	98 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE CONTENANT DES
PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)
PLAQUETTE THERMOFORMEE (CALENDRIER) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

6. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PVC/PCTFE (SANS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
49 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/020	280 comprimés pelliculés (20x14)
EU/1/11/683/019	98 comprimés pelliculés (2x49 , plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC (SANS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
30 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 30 comprimés.
49 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PVC/PCTFE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

98 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
280 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/019	98 comprimés pelliculés (2x49 ; plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
EU/1/11/683/020	280 comprimés pelliculés (20x14)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et d'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

98 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
280 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
90 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 30 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12.5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE CONTENANT DES
PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PVC/PCTFE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/030	7 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/031	14 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/032	28 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/033	30 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/034	50 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/035	56 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/036	56 comprimés pelliculés (56x1 ; plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
EU/1/11/683/037	90 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/038	98 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE CONTENANT DES
PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)
PLAQUETTE THERMOFORMEE (CALENDRIER) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

6. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PVC/PCTFE (SANS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
49 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/040	280 comprimés pelliculés (20x14)
EU/1/11/683/039	98 comprimés pelliculés (2x49 , plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC (SANS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
30 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 30 comprimés.
49 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PVC/PCTFE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

98 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
280 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/039	98 comprimés pelliculés (2x49 ; plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
EU/1/11/683/040	280 comprimés pelliculés (20x14)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et d'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

98 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
280 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
90 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 30 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE CONTENANT DES
PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PVC/PCTFE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/050	7 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/051	14 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/052	28 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/053	30 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/054	50 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/055	56 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/056	56 comprimés pelliculés (56x1 ; plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
EU/1/11/683/057	90 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/058	98 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE CONTENANT DES
PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)
PLAQUETTE THERMOFORMEE (CALENDRIER) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

6. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PVC/PCTFE (SANS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
49 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/060	280 comprimés pelliculés (20x14)
EU/1/11/683/059	98 comprimés pelliculés (2x49 , plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC (SANS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
30 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 30 comprimés.
49 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/049	280 comprimés pelliculés (20x14)
EU/1/11/683/047	90 comprimés pelliculés (3x30)
EU/1/11/683/048	98 comprimés pelliculés (2x49)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PVC/PCTFE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Spriemo HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

98 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
280 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/059	98 comprimés pelliculés (2x49 ; plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
EU/1/11/683/060	280 comprimés pelliculés (20x14)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et d'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

98 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
280 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
90 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 30 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/048	98 comprimés pelliculés (2x49)
EU/1/11/683/049	280 comprimés pelliculés (20x14)
EU/1/11/683/047	90 comprimés pelliculés (3x30)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12.5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE CONTENANT DES
PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PVC/PCTFE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/070	7 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/071	14 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/072	28 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/073	30 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/074	50 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/075	56 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/076	56 comprimés pelliculés (56x1 ; plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
EU/1/11/683/077	90 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/078	98 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE CONTENANT DES
PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/061	7 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/062	14 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/063	28 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/064	30 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/065	50 comprimés pelliculés
EU/1/11/683/066	56 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)
PLAQUETTE THERMOFORMEE (CALENDRIER) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

6. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PVC/PCTFE (SANS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
49 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/080	280 comprimés pelliculés (20x14)
EU/1/11/683/079	98 comprimés pelliculés (2x49 , plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC (SANS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
30 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 30 comprimés.
49 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/069	280 comprimés pelliculés (20x14)
EU/1/11/683/067	90 comprimés pelliculés (3x30)
EU/1/11/683/068	98 comprimés pelliculés (2x49)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PVC/PCTFE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de l'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

98 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
280 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/079	98 comprimés pelliculés (2x49 ; plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
EU/1/11/683/080	280 comprimés pelliculés (20x14)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et d'amidon de blé.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

98 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
280 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
90 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 30 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/683/068	98 comprimés pelliculés (2x49)
EU/1/11/683/069	280 comprimés pelliculés (20x14)
EU/1/11/683/067	90 comprimés pelliculés (3x30)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés
Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/hydrochlorothiazide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Sprimeo HCT et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sprimeo HCT
3. Comment prendre Sprimeo HCT
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Sprimeo HCT
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE SPRIMEO HCT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Les comprimés de Sprimeo HCT contiennent deux substances actives, appelées aliskiren et hydrochlorothiazide. Ces deux substances aident à contrôler une pression artérielle élevée (hypertension).

L'aliskiren est une substance qui appartient à une nouvelle classe de médicaments appelés inhibiteurs de la rénine. Ceux-ci diminuent la quantité d'angiotensine II produite par le corps. L'angiotensine II provoque un rétrécissement des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. La réduction de la quantité d'angiotensine II permet aux vaisseaux sanguins de se relâcher, ce qui abaisse la pression artérielle.

L'hydrochlorothiazide appartient à une classe de médicaments appelés diurétiques thiazidiques. L'hydrochlorothiazide augmente le débit urinaire, ce qui fait également baisser la pression artérielle.

Une pression artérielle élevée augmente la charge de travail du cœur et des artères. Si cela persiste de manière prolongée, cela peut entraîner une altération des vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et provoquer un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, une crise cardiaque ou une insuffisance rénale. La diminution de la pression artérielle à un niveau normal réduit le risque de développer ces affections.

Sprimeo HCT est utilisé pour traiter une tension artérielle élevée.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE SPRIMEO HCT

Ne prenez jamais Sprimeo HCT

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'aliskiren ou à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés sulfamidés (des médicaments utilisés pour traiter les infections pulmonaires ou urinaires) ou à l'un des autres composants contenus dans Sprimeo HCT. Si vous pensez que vous pouvez être allergique, ne prenez pas Sprimeo HCT et demandez conseil à votre médecin.
- si vous avez été sujet aux formes suivantes d'angioédèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue) :
 - angioédèmes en prenant de l'aliskiren.
 - angioédèmes héréditaires.
 - angioédèmes sans cause connue.
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter de prendre Sprimeo HCT en début de grossesse – voir rubrique Grossesse.)
- si vous êtes entre le troisième et le neuvième mois de grossesse.
- si vous avez une affection grave du foie ou des reins.
- si vous êtes incapable d'uriner (anurie).
- si votre taux sanguin de potassium ou de sodium est trop bas malgré un traitement.
- si votre taux sanguin de calcium est trop élevé malgré un traitement.
- si vous souffrez de crises de goutte (cristaux d'acide urique dans les articulations).
- si vous prenez de la ciclosporine (un médicament utilisé en cas de greffe d'organe pour prévenir le rejet d'organe ou utilisé dans d'autres circonstances, par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique), de l'itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections causées par des champignons) ou de la quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).
- si vous avez un diabète ou une altération de la fonction rénale et que vous êtes traité par l'une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril etc.ou
 - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, ne prenez pas Sprimeo HCT et parlez-en à votre médecin.

Faites attention avec Sprimeo HCT

- si vous avez une altération de la fonction rénale, votre médecin envisagera attentivement si Sprimeo HCT peut vous convenir et pourrait mettre en place une surveillance particulière.
- si vous avez subi une transplantation rénale.
- si vous avez une maladie du foie.
- si vous avez une maladie cardiaque.
- si vous êtes sujet à des angioédèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue). Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Sprimeo HCT et contactez votre médecin.
- si vous êtes diabétique (taux de sucre élevé dans le sang).
- si votre taux sanguin de cholestérol ou de triglycérides est élevé.
- si vous avez une maladie appelée lupus érythémateux (appelée également « lupus » ou « LED »).
- si vous êtes allergique ou asthmatique.

- si vous êtes traité par l'une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril etc.
- ou
 - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- si vous suivez un régime restreint en sel.
- si vous présentez des signes et symptômes tels que soit anormale, bouche sèche, faiblesse généralisée, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, nausées, vomissements, ou battements de cœur anormalement rapides qui pourraient indiquer un effet excessif de l'hydrochlorothiazide (contenu dans Sprimeo HCT).
- si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption après une exposition au soleil.
- si vous ressentez une baisse de la vision ou une douleur dans l'oeil. Ce pourrait être les symptômes d'une augmentation de la pression dans votre oeil pouvant survenir dans les heures ou les semaines qui suivent la prise de Sprimeo HCT. Ceci peut entraîner des troubles de la vision permanents, en l'absence de traitement.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, parlez-en à votre médecin.

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Sprimeo HCT est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique Grossesse).

L'utilisation de Sprimeo HCT n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- le lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression).
- les médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium et de l'héparine.
- les médicaments pouvant réduire le taux de potassium dans le sang, tels que les diurétiques (médicaments faisant uriner), les corticoïdes, les laxatifs, la carbénoxolone, l'amphotéricine ou la pénicilline G.
- les médicaments pouvant induire des « torsades de pointes » (rythme cardiaque irrégulier) tels que les antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) et certains antipsychotiques.
- les médicaments pouvant réduire le taux de sodium dans le sang, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antiépileptiques (carbamazépine).
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la Cox-2).
- les médicaments utilisés pour baisser la tension artérielle, dont la méthyldopa.
- les médicaments utilisés pour augmenter la tension artérielle tels que la noradrénaline ou l'adrénaline.
- la digoxine ou d'autres glycosides digitaliques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques).
- la vitamine D et les sels de calcium.
- les médicaments utilisés dans le traitement du diabète (antidiabétiques oraux tels que la metformine ou les insulines).
- les médicaments pouvant augmenter le taux de sucre dans le sang, tels que les bêta-bloquants et le diazoxide.

- les médicaments utilisés dans le traitement de la goutte, tels que l'allopurinol.
- les anticholinergiques (des médicaments utilisés pour traiter différents types de troubles tels que les crampes intestinales, les spasmes de la vessie, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires, la maladie de Parkinson ainsi que pour faciliter l'anesthésie).
- l'amantadine (un médicament utilisé dans la maladie de Parkinson, utilisé également pour traiter ou prévenir certaines maladies causées par des virus).
- la cholestyramine, le colestipol ou d'autres résines (des substances utilisées principalement dans le traitement des taux élevés de lipides dans le sang).
- les médicaments cytotoxiques (utilisés dans le traitement des cancers), tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide.
- les décontractants musculaires (médicaments permettant le relâchement des muscles utilisés au cours des opérations).
- l'alcool, les somnifères et les anesthésiques (des médicaments administrés aux patients avant une intervention chirurgicale et d'autres procédures).
- les produits de contraste iodés (agents utilisés dans le cadre d'un examen d'imagerie).
- des médicaments utilisés pour l'arthrite.

Votre médecin peut avoir besoin de modifier votre dose et/ou de prendre d'autres précautions si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- furosémide, un médicament appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez.
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections, tels que le ketoconazole.
- vérapamil, un médicament utilisé pour diminuer la pression artérielle élevée, pour corriger le rythme cardiaque ou pour traiter l'angine de poitrine.

Aliments et boissons

Vous devez prendre Sprimeo HCT avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre Sprimeo HCT avec du jus de pamplemousse.

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Sprimeo HCT avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Sprimeo HCT. Sprimeo HCT est déconseillé pendant la grossesse, et il ne doit pas être pris lorsque vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant s'il est utilisé après le troisième mois de grossesse.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter. Sprimeo HCT est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme de nombreux autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, ce médicament peut provoquer des sensations d'étourdissements. Si vous ressentez ce symptôme, ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'outils ou de machines.

Informations importantes concernant certains composants de Sprimeo HCT

Sprimeo HCT contient du lactose (sucre du lait). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Sprimeo HCT contient de l'amidon de blé. Il peut être administré en cas de maladie cœliaque. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

3. COMMENT PRENDRE SPRIMEO HCT

Respectez toujours la posologie de Sprimeo HCT indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose habituelle de Sprimeo HCT est d'un comprimé par jour. Le comprimé entier doit être avalé avec de l'eau. Vous devez prendre Sprimeo HCT avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre Sprimeo HCT avec du jus de pamplemousse. Pendant votre traitement, votre médecin pourra adapter votre posologie en fonction de votre réponse tensionnelle.

Sprimeo HCT peut vous avoir été prescrit parce que votre traitement précédent n'avait pas fait diminuer suffisamment votre pression artérielle. Si c'est le cas, votre médecin vous expliquera comment passer de ce traitement à Sprimeo HCT.

Si vous avez pris plus de Sprimeo HCT que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés de Sprimeo HCT, veuillez consulter immédiatement un médecin. Vous pourriez nécessiter des soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Sprimeo HCT

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en rendez compte puis prenez la dose suivante au moment habituel. S'il est presque l'heure de prendre votre dose suivante, vous devez simplement prendre le comprimé suivant au moment habituel. **Ne prenez pas** de double dose (deux comprimés à la fois) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, même si vous vous sentez bien (sauf si votre médecin vous le demande).

Les personnes présentant une pression artérielle élevée ne ressentent souvent aucun signe particulier. Dans de nombreux cas, la personne peut se sentir tout à fait normale. Il est très important de prendre ce médicament exactement comme votre médecin vous l'indique, afin d'obtenir les meilleurs résultats et de réduire le risque d'effets secondaires. Continuez à vous rendre à vos consultations médicales même si vous vous sentez bien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Sprimeo HCT peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez-en informer votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez avoir besoin d'arrêter Sprimeo HCT.

Les effets indésirables observés dans les études cliniques chez les patients traités par Sprimeo HCT ont été :

Fréquent (survenant chez moins de 1 patient sur 10) :

- Diarrhée

Comme avec toute association de deux substances actives, la survenue d'effets indésirables associés à chaque composant ne peut être exclue.

Aliskiren :

Fréquent (survenant chez moins de 1 patient sur 10) :

- Diarrhée
- Douleurs articulaires (arthralgie)
- Taux élevé de potassium dans le sang
- Sensations vertigineuses

Peu fréquent (survenant chez moins de 1 patient sur 100) :

- Eruption cutanée (pouvant également être un signe de réactions allergiques ou d'angioedèmes – voir les effets indésirables rares ci-dessous)
- Troubles rénaux y compris insuffisance rénale aiguë (diminution importante du débit urinaire)
- Gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdèmes périphériques)
- Réactions cutanées graves (nécrolyse épidermique toxique et/ou réactions au niveau de la muqueuse buccale – rougeur cutanée, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation de la peau, fièvre)
- Pression artérielle basse

Rare (survenant chez moins de 1 patient sur 1 000) :

- Réactions allergiques (hypersensibilité) et angioedèmes (dont les symptômes peuvent comprendre des difficultés pour respirer ou pour avaler, des éruptions cutanées, des démangeaisons, une urticaire ou un gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, des sensations vertigineuses)
- Augmentation du niveau de créatinine dans le sang

Hydrochlorothiazide :

Très fréquent (survenant chez plus de 1 patient sur 10) :

- Taux faible de potassium dans le sang
- Augmentation du taux de lipides dans le sang

Fréquent (survenant chez moins de 1 patient sur 10) :

- Taux élevé d'acide urique dans le sang
- Taux faible de magnésium dans le sang
- Taux faible de sodium dans le sang
- Sensations vertigineuses, évanouissements lors du passage de la position assise à debout
- Diminution de l'appétit
- Nausées et vomissements
- Eruption accompagnée de démangeaisons et autres formes d'éruptions
- Incapacité à obtenir ou à maintenir une érection

Rare (survenant chez moins de 1 patient sur 1 000) :

- Taux faible de plaquettes sanguines (parfois accompagné de saignements ou de bleus sous la peau)
- Taux élevé de calcium dans le sang
- Taux élevé de sucre dans le sang
- Aggravation du diabète
- Humeur triste (dépression)
- Troubles du sommeil
- Sensations vertigineuses
- Maux de tête
- Sensations de picotements ou d'engourdissement
- Troubles de la vision
- Rythme cardiaque irrégulier
- Gêne abdominale
- Constipation
- Diarrhées
- Affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux
- Augmentation de la sensibilité de la peau au soleil
- Sucre dans les urines

Très rare (survient chez moins de 1 patient sur 10 000) :

- Fièvre, maux de gorge ou aphtes buccaux, infections plus fréquentes (manque ou taux faible de globules blancs dans le sang)
- Pâleur, fatigue, essoufflement, urines foncées (anémie hémolytique)
- Eruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés à respirer ou à avaler, sensations vertigineuses (réactions d'hypersensibilité)
- Confusion, fatigue, contractions et spasmes musculaires, respiration rapide (alcalose hypochlorémique)
- Difficulté à respirer avec fièvre, toux, respiration sifflante, essoufflement (détresse respiratoire, incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
- Douleur intense dans le haut de l'abdomen (pancréatite)
- Eruption sur le visage, douleurs articulaires, troubles musculaires, fièvre (lupus érythémateux)
- Inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels que éruption, taches violacées à rouges sur la peau, fièvre (vascularite)
- Affection cutanée sévère entraînant une éruption, une rougeur de la peau, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (nécrolyse épidermique toxique)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Faiblesse
- Hématomes et infections fréquentes (anémie aplasique)
- Baisse de la vision ou douleurs dans les yeux dues à une pression oculaire élevée (signes possibles de glaucome aigu à angle fermé)
- Maladie sévère de la peau provoquant une éruption cutanée, une rougeur cutanée, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (érythème polymorphe)
- Spasmes musculaires
- Diminution importante du débit urinaire (signes possibles de troubles rénaux ou d'insuffisance rénale), faiblesse (asthénie)
- Fièvre

5. COMMENT CONSERVER SPRIMEO HCT

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Sprimeo HCT après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Sprimeo HCT

- Chaque comprimé pelliculé de Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone, lactose monohydraté, amidon de blé, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc, hypromellose, macrogol, dioxyde de titane (E171).
- Chaque comprimé pelliculé de Sprimeo HCT 150 mg/25 mg contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone, lactose monohydraté, amidon de blé, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc, hypromellose, macrogol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).
- Chaque comprimé pelliculé de Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone, lactose monohydraté, amidon de blé, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc, hypromellose, macrogol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).
- Chaque comprimé pelliculé de Sprimeo HCT 300 mg/25 mg contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone, lactose monohydraté, amidon de blé, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc, hypromellose, macrogol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Sprimeo HCT et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg sont blancs, ovales, portant l'inscription « LCI » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Sprimeo HCT 150 mg/25 mg sont jaunes pâles, ovales, portant l'inscription « CLL » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg sont blanc violets, ovales, portant l'inscription « CVI » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Sprimeo HCT 300 mg/25 mg sont jaunes clairs, ovales, portant l'inscription « CVV » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Sprimeo HCT est disponible en boîtes contenant 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, ou 98 comprimés.

Les boîtes contenant 90 (3 x 30), 98 (2 x 49) ou 280 (20 x 14) comprimés sont des conditionnements multiples.

Toutes les présentations ou tous les dosages peuvent ne pas être commercialisés dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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 Hungaria Kft. Pharma
Тел.: +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

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé