

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti: Ogni compressa contiene 25 mg di lattosio monoidrato e 24,5 mg di amido di frumento.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film di colore bianco, biconvessa, ovoidale con impresso "LCI" su un lato e "NVR" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

Sprimeo HCT è indicato nei pazienti nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con aliskiren o idroclorotiazide in monoterapia.

Sprimeo HCT è indicato come terapia sostitutiva nei pazienti adeguatamente controllati con aliskiren e idroclorotiazide, somministrati in concomitanza, allo stesso dosaggio dell'associazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di Sprimeo HCT è una compressa una volta al giorno. Sprimeo HCT deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Sprimeo HCT.

L'effetto antipertensivo si manifesta ampiamente entro 1 settimana e il massimo effetto si osserva in genere entro 4 settimane.

Posologia in pazienti non adeguatamente controllati con aliskiren o idroclorotiazide in monoterapia

Si raccomanda di individuare la dose efficace di ciascuno dei due componenti prima di passare alla associazione fissa. Quando clinicamente appropriato, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

Sprimeo HCT 150 mg /12,5 mg può essere somministrato ai pazienti nei quali non viene raggiunto un adeguato controllo pressorio con 150 mg di aliskiren o 12,5 mg di idroclorotiazide in monoterapia.

Se dopo 2-4 settimane di terapia il controllo pressorio non viene raggiunto, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di Sprimeo HCT 300 mg/25 mg al giorno. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato in funzione della risposta clinica del paziente.

Posologia come terapia sostitutiva

Per praticità, i pazienti trattati con aliskiren e idroclorotiazide mediante compresse separate possono passare a una compressa di Sprimeo HCT associazione fissa contenente la stessa dose dei principi attivi.

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con anuria e nei pazienti con grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di Sprimeo HCT con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) o gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafo 5.2). L'uso di Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti anziani (oltre 65 anni)

Nei pazienti anziani la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

Pazienti pediatrici

Sprimeo HCT non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1), o ad altri derivati della sulfonamide.
- Storia di angioedema con aliskiren.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Anuria.
- Grave insufficienza renale (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Ipokaliemia reattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- Grave insufficienza epatica.
- L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

In soggetti sensibili sono stati riportati ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia, e alterazioni della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta), specialmente se si associano medicinali che agiscono su questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Pertanto il doppio blocco del RAAS mediante la combinazione di aliskiren con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) non è raccomandato.

L'uso di aliskiren in combinazione con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza cardiaca

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave (classe funzionale III-IV secondo New York Heart Association (NYHA)). Sprimeo HCT deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca a causa di dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Angioedema

Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi accompagnavano l'uso di altri medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o i bloccanti del recettore dell'angiotensina) (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di angioedema, Sprimeo HCT deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

Pazienti sodio e/o volume depleti

Nei pazienti sodio e/o volume depleti, come coloro che ricevono alte dosi di diuretici, può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT deve essere utilizzato solo dopo la correzione di una qualsiasi preesistente deplezione di sodio e/o di volume.

Squilibrio elettrolitico

Il trattamento con Sprimeo HCT deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e insufficienza prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide il trattamento con Sprimeo HCT deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio. Sebbene con l'uso di diuretici tiazidici si possa sviluppare ipokaliemia, la terapia concomitante con aliskiren può ridurre l'ipokaliemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da abbondante diuresi, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Viceversa, nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze che agiscono sul RAAS o con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'uso di aliskiren in combinazione con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Sprimeo HCT, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Non c'è evidenza che Sprimeo HCT riduca o prevenga l'iponatremia indotta dal diuretico. La deficienza di cloruro è in genere lieve e di solito non richiede trattamento.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria del calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Sprimeo HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Insufficienza renale e trapianto di rene

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Sprimeo HCT è usato nei pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria (vedere paragrafo 4.3).

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Non vi è esperienza in merito alla somministrazione di Sprimeo HCT in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene.

Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela quando aliskiren è somministrato in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. L'uso concomitante di aliskiren con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Insufficienza epatica

I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o con malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori del bilancio idrico e elettrolitico possono causare coma epatico. Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio iniziale. Non vi sono dati sull'uso di Sprimeo HCT in pazienti con compromissione grave della funzione epatica. A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Non vi è esperienza clinica con Sprimeo HCT nei pazienti con insufficienza epatica.

Inibitori moderati della P-gp

La somministrazione concomitante di aliskiren 300 mg e di ketoconazolo 200 mg o di verapamil 240 mg ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela quando aliskiren è somministrato con inibitori moderati della P-gp come ketoconazolo o verapamil (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica e mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Stenosi dell'arteria renale e ipertensione renovascolare

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Sprimeo HCT in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale, inclusa insufficienza renale acuta, quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

Effetti sul metabolismo e sull'apparato endocrino

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali. L'uso concomitante di Sprimeo HCT con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

A causa del componente idroclorotiazide, Sprimeo HCT è controindicato nell'iperuricemia sintomatica (vedere paragrafo 4.3). L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Sprimeo HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Sprimeo HCT, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica avente come risultato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente entro ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

Generale

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Sprimeo HCT deve essere interrotta.

Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

Reazioni di ipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in tutti i pazienti, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con allergia e asma.

Eccipienti

Sprimeo HCT contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sprimeo HCT contiene amido di frumento. Questo medicinale può essere dato a persone affette da morbo celiaco. Le persone con allergia al frumento (diversa dal morbo celiaco) non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Informazioni sulle interazioni di Sprimeo HCT

Medicinali che influenzano i livelli sierici del potassio: L'effetto dell'idroclorotiazide di deplezione del potassio è attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio di aliskiren. Tuttavia questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico potrebbe essere potenziato da altri medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G, derivati dell'acido salicilico). Al contrario, l'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico: Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico quando Sprimeo HCT è somministrato con medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (ad es. glucosidi della digitale, antiaritmici).

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico e i FANS non selettivi: Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. I FANS possono anche indebolire l'azione diuretica e antipertensiva dell'idroclorotiazide.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e idroclorotiazide insieme ai FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di Sprimeo HCT con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

Altri agenti antipertensivi: L'effetto antipertensivo di Sprimeo HCT può essere aumentato con l'uso concomitante di altri agenti antipertensivi.

Informazioni aggiuntive sulle interazioni di aliskiren

L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica con aliskiren comprendono acenocumarolo, atenololo, celecoxib, fenofibrato, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato, digossina, metformina, amlodipina, atorvastatina, cimetidina e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni clinicamente rilevanti. Di conseguenza non è necessario un aggiustamento della dose di aliskiren o dei medicinali somministrati in concomitanza.

Interazioni con la P-gp: Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren. In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero diminuire la biodisponibilità di aliskiren. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

Inibitori potenti della P-gp: Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la C_{max} di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte. L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la C_{max} di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori moderati della P-gp: La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione nei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

Substrati della P-gp o inibitori deboli: Non si sono osservate interazioni rilevanti con atenololo, digossina, amlodipina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e C_{max} di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%.

Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP): Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando somministrati in concomitanza (vedere interazioni con succo di pompelmo).

Succo di pompelmo. La somministrazione di succo di pompelmo e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della C_{max} di aliskiren. La somministrazione concomitante con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata dal succo di pompelmo nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Sprimeo HCT.

Furosemide: Quando aliskiren è stato somministrato contemporaneamente a furosemide, l'AUC e la C_{max} della furosemide si sono ridotte rispettivamente del 28% e del 49%. Si raccomanda pertanto di controllare gli effetti quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide per evitarne un possibile sottoutilizzo in situazioni cliniche di sovraccarico di volume.

Warfarin: L'effetto di aliskiren sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

Interazioni con il cibo: E' stato dimostrato che pasti ad alto contenuto lipidico riducono sostanzialmente l'assorbimento di aliskiren.

Informazioni aggiuntive sulle interazioni di idroclorotiazide

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti medicinali possono interagire con i diuretici tiazidici:

Litio: La clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici, pertanto il rischio di tossicità da litio può essere aumentato dall'idroclorotiazide. La co-somministrazione di litio e di idroclorotiazide non è raccomandata. Se tale combinazione si rendesse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Medicinali che possono indurre torsione di punta: Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre *torsione di punta*, in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici.

Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio: L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

Amine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina): L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso.

Digossina o altri glicosidi digitalici: Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale.

Vitamina D e sali di calcio: La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali): I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico (vedere paragrafo 4.4). La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

Beta bloccanti e diazossido: L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta: Può essere necessario aggiustare il dosaggio dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfipirazione. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica: La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico.

Amantadina: I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

Resine a scambio ionico: L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni.

Agenti citotossici: I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori.

Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti: I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei rilassanti della muscolatura scheletrica come i derivati del curaro.

Alcolici, barbiturici o narcotici: La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica.

Metildopa: Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Agenti di contrasto iodati: In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Aliskiren non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul RAAS sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale quando usate durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza effetti benefici sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'ipertensione essenziale in donne in gravidanza ad eccezione di situazioni rare in cui non può essere utilizzato alcun altro trattamento.

Non sono stati condotti studi clinici specifici con questa combinazione, pertanto Sprimeo HCT non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza o in donne che pianificano una gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Il passaggio ad un opportuno trattamento alternativo deve essere attuato prima di una gravidanza pianificata. Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Sprimeo HCT deve essere interrotto non appena possibile.

Allattamento

Non è noto se aliskiren venga escreto nel latte umano. Nel ratto è stato osservato che aliskiren viene escreto nel latte.

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte.

L'uso di Sprimeo HCT durante l'allattamento non è raccomandato. Se Sprimeo HCT è usato durante l'allattamento, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. E' improbabile che Sprimeo HCT influenzi la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve tuttavia considerare che con qualunque terapia antipertensiva possono occasionalmente verificarsi capogiri o sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Associazione aliskiren/idroclorotiazide

La sicurezza di Sprimeo HCT è stata valutata in 9 studi clinici con più di 3.900 pazienti, compresi oltre 700 pazienti trattati per oltre 6 mesi e 190 pazienti trattati per oltre 1 anno. L'incidenza di reazioni avverse non è stata associata con il sesso, l'età, l'indice di massa corporea, la razza o l'etnia. Il trattamento con Sprimeo HCT ha determinato un'incidenza complessiva di reazioni avverse simile al placebo con dosaggi fino a 300 mg/25 mg. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria ed hanno richiesto solo poco frequentemente la sospensione della terapia. La più comune reazione avversa al medicinale osservata con Sprimeo HCT è la diarrea. Le reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti di Sprimeo HCT (aliskiren e idroclorotiazide) e elencate nei rispettivi paragrafi sui singoli componenti possono insorgere con Sprimeo HCT.

La frequenza delle reazioni avverse di seguito elencate è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie gastrointestinali	
Comune:	Diarrea

Diarrea: Per aliskiren la diarrea è una reazione avversa al farmaco dipendente dalla dose. In studi clinici controllati, nei pazienti trattati con Sprimeo HCT l'incidenza di diarrea è stata del 1,3% rispetto al 1,4% nei pazienti trattati con aliskiren o al 1,9% nei pazienti trattati con idroclorotiazide.

Potassio sierico: In un ampio studio clinico controllato verso placebo, gli effetti opposti di aliskiren (150 mg o 300 mg) e idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) sul potassio sierico si sono quasi bilanciati in molti pazienti. In altri pazienti, può predominare l'uno o l'altro effetto. Nei pazienti a rischio si devono effettuare ad intervalli appropriati determinazioni periodiche del potassio sierico per evidenziare un possibile squilibrio elettrolitico (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti

Altre reazioni avverse precedentemente riportate con uno dei singoli componenti possono insorgere con Sprimeo HCT anche se non sono state osservate negli studi clinici.

Aliskiren

Il trattamento con Aliskiren fino a 300 mg ha determinato un'incidenza complessiva di reazioni avverse simile al placebo. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria ed hanno richiesto solo poco frequentemente la sospensione della terapia. La più comune reazione avversa al medicinale è la diarrea.

Le reazioni avverse al farmaco, note per aliskiren, sono presentate nella tabella sottostante utilizzando la stessa convenzione descritta in precedenza per la combinazione fissa.

Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Capogiro
Patologie vascolari	
Non comune:	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Diarrea
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	Reazioni di ipersensibilità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune:	Rash, gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazioni della mucosa orale
Raro:	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	Insufficienza renale acuta, compromissione della funzione renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	Edema periferico
Esami diagnostici	
Comune:	Iperkaliemia
Raro:	Diminuzione di emoglobina, diminuzione di ematocrito
Raro:	Aumento della creatinina plasmatica

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificati angioedema e reazioni di ipersensibilità. Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Un numero di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associato alla somministrazione di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACE inibitori o ARBs).

Reazioni di ipersensibilità sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing.

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

Emoglobina ed ematocrito: sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altre sostanze che agiscono sul RAAS, come ACEI e ARBs.

Potassio sierico: con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4). Vi sono state anche segnalazioni di edema periferico, di aumento della creatinina plasmatica e di gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazioni della mucosa orale.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata prescritta diffusamente per molti anni, frequentemente a dosaggi più elevati di quelli contenuti in Sprimeo HCT. Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti trattati con i soli diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide:

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro:	Trombocitopenia, talvolta con porpora
Molto raro:	Agranulocitosi, depressione del midollo osseo, anemia emolitica, leucopenia
Non nota:	Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro:	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Ipokaliemia
Comune:	Iperuricemia, ipomagnesiemia, iponatremia
Raro:	Ipercalcemia, iperglicemia, peggioramento dello stato metabolico diabetico
Molto raro:	Alcalosi ipocloremica
Disturbi psichiatrici	
Raro:	Depressione, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	
Raro:	Capogiro, cefalea, parestesia
Patologie dell'occhio	
Raro:	Compromissione della vista
Non nota:	Glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie cardiache	
Raro:	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro:	Distress respiratorio (compresa polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Diminuzione dell'appetito, nausea moderata e vomito
Raro:	Disturbi addominali, costipazione, diarrea
Molto raro:	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Raro:	Colestasi intraepatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea
Raro:	Reazioni da fotosensibilità
Molto raro:	Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica
Non nota:	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota:	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	
Non nota:	Disfunzione renale, insufficienza renale acuta
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota:	Astenia, piresia
Esami diagnostici	
Molto comune:	Aumento del colesterolo e dei trigliceridi
Raro:	Glicosuria

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni sul trattamento del sovradosaggio con Sprimeo HCT. La manifestazione più probabile di un sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren.

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e a disidratazione causata da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici. Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica, si deve iniziare un trattamento di supporto.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa (< 2% della clearance orale). Pertanto la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore della renina (aliskiren) in associazione con diuretici (idroclorotiazide), codice ATC: C09XA52

Sprimeo HCT è l'associazione di due composti antipertensivi per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: Aliskiren appartiene alla classe degli inibitori diretti della renina e idroclorotiazide a quella dei diuretici tiazidici. L'associazione di questi principi attivi con meccanismi d'azione complementari esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in maggior misura rispetto a ogni singolo principio attivo usato in monoterapia.

Aliskiren

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il RAAS nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri agenti che inibiscono il RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri agenti antipertensivi. Le implicazioni cliniche degli effetti sulla PRA non sono al momento note.

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di aliskiren a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione arteriosa sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine (12 mesi), ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia.

Sono disponibili studi sulla terapia in associazione di aliskiren con il diuretico idroclorotiazide, con il calcioantagonista amlodipina e con il beta bloccante atenololo. Queste associazioni sono state efficaci e ben tollerate.

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani (≥ 65 anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril ai dosaggi prescelti e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi anziani (≥ 65 anni) e molto anziani (30% ≥ 75 anni) aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto rispetto al placebo una riduzione superiore significativa statisticamente della pressione (sistolica e diastolica). Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione pressoria con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione ischemica del ventricolo sinistro, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, valutate come volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato verso placebo in 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia cronica (dimostrata da proteinuria e/o $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) con o senza malattia cardiovascolare. Nella maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composito di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati preliminari dello studio hanno indicato un rapporto di rischio per l'end-point primario di 1,09 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95%: 0,97, 1,22, test a due code $p=0,17$). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi gravi rispetto al placebo per complicanze renali (4,7% versus 3,3%), iperkaliemia (36,9% versus 27,1%), ipotensione (18,4% versus 14,6%) e ictus (2,7% versus 2,0%). L'incremento dell'incidenza di ictus non fatali era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo renale contorto distale. E' stata osservata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito di legame primario per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del trasporto di $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$, per competizione con il sito del Cl^- , alterando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

Aliskiren/idroclorotiazide

Negli studi clinici sono stati trattati con Sprimeo HCT una volta al giorno più di 3.900 pazienti ipertesi.

Nei pazienti ipertesi la somministrazione di Sprimeo HCT una volta al giorno ha determinato riduzioni dose-dipendenti della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica, che si sono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi. L'effetto antipertensivo si manifesta ampiamente entro 1 settimana e il massimo effetto è di solito osservato entro 4 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel corso del trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente dall'età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. L'effetto antipertensivo dopo una dose singola dell'associazione persiste per 24 ore. Dopo l'interruzione del trattamento con aliskiren (aliskiren in monoterapia o con idroclorotiazide), la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento (3-4 settimane) senza alcuna evidenza di effetto rebound.

Sprimeo HCT è stato studiato nell'ambito di uno studio clinico controllato verso placebo che ha incluso 2.762 pazienti ipertesi con pressione arteriosa diastolica ≥ 95 mmHg e < 110 mmHg (pressione arteriosa basale media di 153,6/99,2 mmHg). In questo studio, Sprimeo HCT nelle dosi comprese tra 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg ha prodotto riduzioni, dose-dipendenti, della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) rispettivamente da 17,6/11,9 mmHg a 21,2/14,3 mmHg rispetto alla riduzione di 7,5/6,9 mmHg ottenuta con il placebo. Il maggior effetto di riduzione pressoria di queste associazioni fisse è risultato significativamente maggiore anche delle dosi rispettive di aliskiren e di idroclorotiazide somministrate in monoterapia. L'associazione di aliskiren e di idroclorotiazide neutralizza l'aumento reattivo di PRA causato dall'idroclorotiazide.

Quando è stato somministrato in pazienti ipertesi con pressione arteriosa marcatamente elevata (pressione arteriosa sistolica ≥ 160 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica ≥ 100 mmHg), Sprimeo HCT nelle dosi comprese tra 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg somministrate senza incremento graduale dalla monoterapia ha dimostrato di controllare i valori della pressione arteriosa sistolica/diastolica ($< 140/90$ mmHg) in modo significativamente maggiore rispetto alle rispettive monoterapie. In questa popolazione, Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg hanno prodotto una riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica, dose dipendente, da 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg, valori significativamente superiori alle rispettive monoterapie. La sicurezza della terapia di associazione è risultata paragonabile a quella osservata con le rispettive monoterapie indipendentemente dalla gravità dell'ipertensione o dalla presenza o meno di addizionali rischi cardiovascolari. Con la terapia di associazione l'ipotensione e gli eventi avversi correlati sono stati non comuni senza un aumento dell'incidenza nei pazienti anziani.

In uno studio su 880 pazienti randomizzati che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con aliskiren 300 mg, l'associazione di aliskiren/idroclorotiazide 300 mg/25 mg ha prodotto riduzioni della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 15,8/11,0 mmHg, valori che sono risultati significativamente superiori a quelli ottenuti con aliskiren 300 mg in monoterapia. In uno studio su 722 pazienti randomizzati che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con idroclorotiazide 25 mg, l'associazione di aliskiren/idroclorotiazide 300 mg/25 mg ha prodotto riduzioni della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 16,78/10,7 mmHg, valori che sono risultati significativamente superiori a quelli ottenuti con idroclorotiazide 25 mg in monoterapia.

In un altro studio clinico sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di Sprimeo HCT anche in 489 pazienti ipertesi obesi che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con idroclorotiazide 25 mg (pressione arteriosa sistolica/diastolica basale 149,4/96,8 mmHg). In questa popolazione difficile da trattare, Sprimeo HCT ha prodotto una riduzione della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) di 15,8/11,9 mmHg rispetto alla riduzione di 15,4/11,3 mmHg ottenuta con irbesartan/idroclorotiazide, di 13,6/10,3 mmHg ottenuta con amlodipina/idroclorotiazide e di 8,6/7,9 mmHg ottenuta con idroclorotiazide in monoterapia, con un profilo di sicurezza paragonabile a quello dell'idroclorotiazide in monoterapia.

In uno studio su 183 pazienti randomizzati con ipertensione grave (pressione arteriosa diastolica media misurata in posizione seduta ≥ 105 e < 120 mmHg), il regime di trattamento con aliskiren e l'aggiunta opzionale di idroclorotiazide 25 mg si è mostrato sicuro ed efficace nel ridurre la pressione arteriosa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Aliskiren

Assorbimento

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la C_{max} dell'85% e l'AUC del 70%. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di Aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

Metabolismo ed eliminazione

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (recupero della dose orale radioattiva = 91%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

Linearità

L'esposizione ad aliskiren aumenta poco più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della C_{max} . I meccanismi responsabili della deviazione dalla proporzionalità della dose non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} circa 2 ore). Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose.

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente è 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), prevalentemente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori ai livelli plasmatici.

Metabolismo ed eliminazione

L'idroclorotiazide è eliminata principalmente come composto immodificato. L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è escreta come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

Aliskiren/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale delle compresse di Sprimeo HCT, la concentrazione plasmatica di picco è raggiunta in media entro 1 ora per aliskiren e 2,5 ore per idroclorotiazide.

La percentuale e l'estensione dell'assorbimento di Sprimeo HCT sono equivalenti alla biodisponibilità di aliskiren e di idroclorotiazide somministrati come singola monoterapia. Si sono osservati effetti del cibo paragonabili per Sprimeo HCT e per le singole monoterapie.

Caratteristiche dei pazienti

Sprimeo HCT, somministrato una volta al giorno, è un efficace trattamento antipertensivo in pazienti adulti, indipendentemente dal sesso, età, indice di massa corporea ed etnia.

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata modificata in modo significativo nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Di conseguenza non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Sprimeo HCT nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono disponibili dati su pazienti con insufficienza epatica grave trattati con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con insufficienza renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con anuria o insufficienza renale grave ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e l'uso concomitante di Sprimeo HCT con gli ARB o gli ACEI è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della C_{max} inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Sprimeo HCT nei pazienti anziani. Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di *Safety Pharmacology* con aliskiren non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren. Non è stato riscontrato potenziale carcinogeno per aliskiren in uno studio di 2 anni nel ratto e in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1.500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi potenziale mutageno, di tossicità embriofetale o di teratogenicità. Nel ratto non sono stati influenzati la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale.

Le valutazioni precliniche per supportare la somministrazione di idroclorotiazide nell'uomo comprendono saggi di genotossicità *in vitro* e studi di tossicità riproduttiva e di carcinogenicità nei roditori. Per l'idroclorotiazide sono disponibili approfonditi dati clinici che sono riportati nei relativi paragrafi.

Le evidenze osservate negli studi di tossicità a 2 e a 13 settimane sono risultate consistenti con quelle osservate in precedenza per aliskiren o idroclorotiazide in monoterapia. Non sono state osservate nuove evidenze inattese rilevanti per l'uso nell'uomo. Nello studio di tossicità a 13 settimane nel ratto si è osservato un aumento della vacuolazione cellulare della zona glomerulosa nella ghiandola surrenale. L'evidenza è stata osservata in animali trattati con idroclorotiazide ma non negli animali in trattamento con solo aliskiren o con il veicolo. Non vi sono prove di un potenziamento di questa evidenza con l'associazione fissa di aliskiren/idroclorotiazide in quanto risulta apparire solo con un grado minimo di gravità in tutti gli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Lattosio monoidrato
Amido di frumento
Povidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Talco

Rivestimento:

Talco
Ipromellosa
Macrogol
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters di PA/Alu/PVC – Alu.
Confezioni singole contenenti 7, 14, 28, 30, 50 o 56 compresse.
Confezioni multiple contenenti 90, 98 o 280 compresse.

Blisters di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) – Alu:
Confezioni singole contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 compresse.
Confezioni singole (blister divisibile per dose unitaria) contenenti 56 x 1 compresse.
Confezioni multiple contenenti 280 compresse.
Confezioni multiple (blister divisibile per dose unitaria) contenenti 98 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/001-020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23.06.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti: Ogni compressa contiene 50 mg di lattosio monoidrato e 49 mg di amido di frumento.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film di colore giallo pallido, biconvessa, ovaloide con impresso "CLL" su un lato e "NVR" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

Sprimeo HCT è indicato nei pazienti nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con aliskiren o idroclorotiazide in monoterapia.

Sprimeo HCT è indicato come terapia sostitutiva nei pazienti adeguatamente controllati con aliskiren e idroclorotiazide, somministrati in concomitanza, allo stesso dosaggio dell'associazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di Sprimeo HCT è una compressa una volta al giorno. Sprimeo HCT deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Sprimeo HCT.

L'effetto antipertensivo si manifesta ampiamente entro 1 settimana e il massimo effetto si osserva in genere entro 4 settimane.

Posologia in pazienti non adeguatamente controllati con aliskiren o idroclorotiazide in monoterapia

Si raccomanda di individuare la dose efficace di ciascuno dei due componenti prima di passare alla associazione fissa. Quando clinicamente appropriato, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

Sprimeo HCT 150 mg /25 mg può essere somministrato ai pazienti nei quali non viene raggiunto un adeguato controllo pressorio con 150 mg di aliskiren o 25 mg di idroclorotiazide in monoterapia o con Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Se dopo 2-4 settimane di terapia il controllo pressorio non viene raggiunto, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di Sprimeo HCT 300 mg/25 mg al giorno. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato in funzione della risposta clinica del paziente.

Posologia come terapia sostitutiva

Per praticità, i pazienti trattati con aliskiren e idroclorotiazide mediante compresse separate possono passare a una compressa di Sprimeo HCT associazione fissa contenente la stessa dose dei principi attivi.

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con anuria e nei pazienti con grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di Sprimeo HCT con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) o gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafo 5.2). L'uso di Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti anziani (oltre 65 anni)

Nei pazienti anziani la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

Pazienti pediatrici

Sprimeo HCT non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1), o ad altri derivati della sulfonamide
- Storia di angioedema con aliskiren.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Anuria.
- Grave insufficienza renale (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Ipokaliemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- Grave insufficienza epatica.
- L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

In soggetti sensibili sono stati riportati ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia, e alterazioni della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta), specialmente se si associano medicinali che agiscono su questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Pertanto il doppio blocco del RAAS mediante la combinazione di aliskiren con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) non è raccomandato.

L'uso di aliskiren in combinazione con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza cardiaca

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave (classe funzionale III-IV secondo New York Heart Association (NYHA)). Sprimeo HCT deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca a causa di dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Angioedema

Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi accompagnavano l'uso di altri medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o i bloccanti del recettore dell'angiotensina) (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di angioedema, Sprimeo HCT deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

Pazienti sodio e/o volume depleti

Nei pazienti sodio e/o volume depleti, come coloro che ricevono alte dosi di diuretici, può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT deve essere utilizzato solo dopo la correzione di una qualsiasi preesistente deplezione di sodio e/o di volume.

Squilibrio elettrolitico

Il trattamento con Sprimeo HCT deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e insufficienza prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide il trattamento con Sprimeo HCT deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio. Sebbene con l'uso di diuretici tiazidici si possa sviluppare ipokaliemia, la terapia concomitante con aliskiren può ridurre l'ipokaliemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da abbondante diuresi, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Viceversa, nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze che agiscono sul RAAS o con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'uso di aliskiren in combinazione con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Sprimeo HCT, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Non c'è evidenza che Sprimeo HCT riduca o prevenga l'iponatremia indotta dal diuretico. La deficienza di cloruro è in genere lieve e di solito non richiede trattamento.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria del calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Sprimeo HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Insufficienza renale e trapianto di rene

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Sprimeo HCT è usato nei pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria (vedere paragrafo 4.3).

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Non vi è esperienza in merito alla somministrazione di Sprimeo HCT in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene.

Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela quando aliskiren è somministrato in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. L'uso concomitante di aliskiren con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con compromissione della funzione renale ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Insufficienza epatica

I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o con malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori del bilancio idrico e elettrolitico possono causare coma epatico. Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio iniziale. Non vi sono dati sull'uso di Sprimeo HCT in pazienti con compromissione grave della funzione epatica. A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Non vi è esperienza clinica con Sprimeo HCT nei pazienti con insufficienza epatica.

Inibitori moderati della P-gp

La somministrazione concomitante di aliskiren 300 mg e di ketoconazolo 200 mg o di verapamil 240 mg ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela quando aliskiren è somministrato con inibitori moderati della P-gp come ketoconazolo o verapamil (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica e mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Stenosi dell'arteria renale e ipertensione renovascolare

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Sprimeo HCT in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale, inclusa insufficienza renale acuta, quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

Effetti sul metabolismo e sull'apparato endocrino

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali. L'uso concomitante di Sprimeo HCT con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

A causa del componente idroclorotiazide, Sprimeo HCT è controindicato nell'iperuricemia sintomatica (vedere paragrafo 4.3). L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Sprimeo HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Sprimeo HCT, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica avente come risultato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente entro ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

Generale

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Sprimeo HCT deve essere interrotta.

Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

Reazioni diipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in tutti i pazienti, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con allergia e asma.

Eccipienti

Sprimeo HCT contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sprimeo HCT contiene amido di frumento. Questo medicinale può essere dato a persone affette da morbo celiaco. Le persone con allergia al frumento (diversa dal morbo celiaco) non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Informazioni sulle interazioni di Sprimeo HCT

Medicinali che influenzano i livelli sierici del potassio: L'effetto dell'idroclorotiazide di deplezione del potassio è attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio di aliskiren. Tuttavia questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico potrebbe essere potenziato da altri medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G, derivati dell'acido salicilico). Al contrario, l'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico: Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico quando Sprimeo HCT è somministrato con medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (ad es. glucosidi della digitale, antiaritmici).

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico e i FANS non selettivi: Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. I FANS possono anche indebolire l'azione diuretica e antipertensiva dell'idroclorotiazide.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e idroclorotiazide insieme ai FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di Sprimeo HCT con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

Altri agenti antipertensivi: L'effetto antipertensivo di Sprimeo HCT può essere aumentato con l'uso concomitante di altri agenti antipertensivi.

Informazioni aggiuntive sulle interazioni di aliskiren

L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica con aliskiren comprendono acenocumarolo, atenololo, celecoxib, fenofibrato, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato, digossina, metformina, amlodipina, atorvastatina, cimetidina e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni clinicamente rilevanti. Di conseguenza non è necessario un aggiustamento della dose di aliskiren o dei medicinali somministrati in concomitanza.

Interazioni con la P-gp: Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren. In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero diminuire la biodisponibilità di aliskiren. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

Inibitori potenti della P-gp: Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la C_{max} di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte. L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la C_{max} di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori moderati della P-gp: La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione nei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

Substrati della P-gp o inibitori deboli: Non si sono osservate interazioni rilevanti con atenololo, digossina, amlodipina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e C_{max} di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%.

Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP): Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando somministrati in concomitanza (vedere interazioni con succo di pompelmo).

Succo di pompelmo. La somministrazione di succo di pompelmo e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della C_{max} di aliskiren. La somministrazione concomitante con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata dal succo di pompelmo nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Sprimeo HCT.

Furosemide: Quando aliskiren è stato somministrato contemporaneamente a furosemide, l'AUC e la C_{max} della furosemide si sono ridotte rispettivamente del 28% e del 49%. Si raccomanda pertanto di controllare gli effetti quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide per evitarne un possibile sottoutilizzo in situazioni cliniche di sovraccarico di volume.

Warfarin: L'effetto di aliskiren sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

Interazioni con il cibo: E' stato dimostrato che pasti ad alto contenuto lipidico riducono sostanzialmente l'assorbimento di aliskiren.

Informazioni aggiuntive sulle interazioni di idroclorotiazide

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti medicinali possono interagire con i diuretici tiazidici:

Litio: La clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici, pertanto il rischio di tossicità da litio può essere aumentato dall'idroclorotiazide. La co-somministrazione di litio e di idroclorotiazide non è raccomandata. Se tale combinazione si rendesse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Medicinali che possono indurre torsione di punta: Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre *torsione di punta*, in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici.

Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio: L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

Amine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina): L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso.

Digossina o altri glicosidi digitalici: Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale.

Vitamina D e sali di calcio: La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali): I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico (vedere paragrafo 4.4). La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

Beta bloccanti e diazossido: L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta: Può essere necessario aggiustare il dosaggio dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfinpirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica: La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico.

Amantadina: I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

Resine a scambio ionico: L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni.

Agenti citotossici: I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori.

Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti: I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei rilassanti della muscolatura scheletrica come i derivati del curaro.

Alcolici, barbiturici o narcotici: La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica.

Metildopa: Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Agenti di contrasto iodati: In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Aliskiren non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul RAAS sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale quando usate durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione fetto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza effetti benefici sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'ipertensione essenziale in donne in gravidanza ad eccezione di situazioni rare in cui non può essere utilizzato alcun altro trattamento.

Non sono stati condotti studi clinici specifici con questa combinazione, pertanto Sprimeo HCT non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza o in donne che pianificano una gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Il passaggio ad un opportuno trattamento alternativo deve essere attuato prima di una gravidanza pianificata. Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Sprimeo HCT deve essere interrotto non appena possibile.

Allattamento

Non è noto se aliskiren venga escreto nel latte umano. Nel ratto è stato osservato che aliskiren viene escreto nel latte.

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte.

L'uso di Sprimeo HCT durante l'allattamento non è raccomandato. Se Sprimeo HCT è usato durante l'allattamento, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. E' improbabile che Sprimeo HCT influenzi la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve tuttavia considerare che con qualunque terapia antipertensiva possono occasionalmente verificarsi capogiri o sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Associazione aliskiren/idroclorotiazide

La sicurezza di Sprimeo HCT è stata valutata in 9 studi clinici con più di 3.900 pazienti, compresi oltre 700 pazienti trattati per oltre 6 mesi e 190 pazienti trattati per oltre 1 anno. L'incidenza di reazioni avverse non è stata associata con il sesso, l'età, l'indice di massa corporea, la razza o l'etnia. Il trattamento con Sprimeo HCT ha determinato un'incidenza complessiva di reazioni avverse simile al placebo con dosaggi fino a 300 mg/25 mg. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria ed hanno richiesto solo poco frequentemente la sospensione della terapia. La più comune reazione avversa al medicinale osservata con Sprimeo HCT è la diarrea. Le reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti di Sprimeo HCT (aliskiren e idroclorotiazide) e elencate nei rispettivi paragrafi sui singoli componenti possono insorgere con Sprimeo HCT.

La frequenza delle reazioni avverse di seguito elencate è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie gastrointestinali

Comune: Diarrea

Diarrea: Per aliskiren la diarrea è una reazione avversa al farmaco dipendente dalla dose. In studi clinici controllati, nei pazienti trattati con Sprimeo HCT l'incidenza di diarrea è stata del 1,3% rispetto al 1,4% nei pazienti trattati con aliskiren o al 1,9% nei pazienti trattati con idroclorotiazide.

Potassio sierico: In un ampio studio clinico controllato verso placebo, gli effetti opposti di aliskiren (150 mg o 300 mg) e idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) sul potassio sierico si sono quasi bilanciati in molti pazienti. In altri pazienti, può predominare l'uno o l'altro effetto. Nei pazienti a rischio si devono effettuare ad intervalli appropriati determinazioni periodiche del potassio sierico per evidenziare un possibile squilibrio elettrolitico (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti

Altre reazioni avverse precedentemente riportate con uno dei singoli componenti possono insorgere con Spriemo HCT anche se non sono state osservate negli studi clinici.

Aliskiren

Il trattamento con Aliskiren fino a 300 mg ha determinato un'incidenza complessiva di reazioni avverse simile al placebo. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria ed hanno richiesto solo poco frequentemente la sospensione della terapia. La più comune reazione avversa al medicinale è la diarrea.

Le reazioni avverse al farmaco, note per aliskiren, sono presentate nella tabella sottostante utilizzando la stessa convenzione descritta in precedenza per la combinazione fissa.

Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Capogiro
Patologie vascolari	
Non comune:	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Diarrea
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	Reazioni di ipersensibilità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune:	Rash, gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazioni della mucosa orale
Raro:	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	Insufficienza renale acuta, compromissione della funzione renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	Edema periferico
Esami diagnostici	
Comune:	Iperkalemia
Raro:	Diminuzione di emoglobina, diminuzione di ematocrito
Raro:	Aumento della creatinina plasmatica

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificati angioedema e reazioni di ipersensibilità. Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Un numero di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associato alla somministrazione di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACE inibitori o ARBs).

Reazioni di ipersensibilità sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing.

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

Emoglobina ed ematocrito: sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altre sostanze che agiscono sul RAAS, come ACEI e ARBs.

Potassio sierico: con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4). Vi sono state anche segnalazioni di edema periferico, di aumento della creatinina plasmatica e di gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazioni della mucosa orale.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata prescritta diffusamente per molti anni, frequentemente a dosaggi più elevati di quelli contenuti in Sprimeo HCT. Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti trattati con i soli diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide:

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro:	Trombocitopenia, talvolta con porpora
Molto raro:	Agranulocitosi, depressione del midollo osseo, anemia emolitica, leucopenia
Non nota:	Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro:	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Ipokaliemia
Comune:	Iperuricemia, ipomagnesiemia, iponatremia
Raro:	Ipercalcemia, iperglicemia, peggioramento dello stato metabolico diabetico
Molto raro:	Alcalosi ipocloremica
Disturbi psichiatrici	
Raro:	Depressione, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	
Raro:	Capogiro, cefalea, parestesia
Patologie dell'occhio	
Raro:	Compromissione della vista
Non nota:	Glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie cardiache	
Raro:	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro:	Distress respiratorio (compresa polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Diminuzione dell'appetito, nausea moderata e vomito
Raro:	Disturbi addominali, costipazione, diarrea
Molto raro:	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Raro:	Colestasi intraepatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea
Raro:	Reazioni da fotosensibilità
Molto raro:	Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica
Non nota:	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota:	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	
Non nota:	Disfunzione renale, insufficienza renale acuta
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota:	Astenia, piresia
Esami diagnostici	
Molto comune:	Aumento del colesterolo e dei trigliceridi
Raro:	Glicosuria

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni sul trattamento del sovradosaggio con Sprimeo HCT. La manifestazione più probabile di un sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren.

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e a disidratazione causata da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici. Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica, si deve iniziare un trattamento di supporto.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa (< 2% della clearance orale). Pertanto la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore della renina (aliskiren) in associazione con diuretici (idroclorotiazide), codice ATC: C09XA52

Sprimeo HCT è l'associazione di due composti antipertensivi per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: Aliskiren appartiene alla classe degli inibitori diretti della renina e idroclorotiazide a quella dei diuretici tiazidici. L'associazione di questi principi attivi con meccanismi d'azione complementari esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in maggior misura rispetto a ogni singolo principio attivo usato in monoterapia.

Aliskiren

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il RAAS nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri agenti che inibiscono il RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri agenti antipertensivi. Le implicazioni cliniche degli effetti sulla PRA non sono al momento note.

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di aliskiren a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione arteriosa sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine (12 mesi), ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia.

Sono disponibili studi sulla terapia in associazione di aliskiren con il diuretico idroclorotiazide, con il calcioantagonista amlodipina e con il beta bloccante atenololo. Queste associazioni sono state efficaci e ben tollerate.

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani (≥ 65 anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril ai dosaggi prescelti e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi anziani (≥ 65 anni) e molto anziani (30% ≥ 75 anni) aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto rispetto al placebo una riduzione superiore significativa statisticamente della pressione (sistolica e diastolica). Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione pressoria con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione ischemica del ventricolo sinistro, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, valutate come volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato verso placebo in 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia cronica (dimostrata da proteinuria e/o $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) con o senza malattia cardiovascolare. Nella maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composito di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati preliminari dello studio hanno indicato un rapporto di rischio per l'end-point primario di 1,09 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95%: 0,97, 1,22, test a due code $p=0,17$). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi gravi rispetto al placebo per complicanze renali (4,7% versus 3,3%), iperkaliemia (36,9% versus 27,1%), ipotensione (18,4% versus 14,6%) e ictus (2,7% versus 2,0%). L'incremento dell'incidenza di ictus non fatali era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo renale contorto distale. È stata osservata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito di legame primario per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del trasporto di $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$, per competizione con il sito del Cl^- , alterando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

Aliskiren/idroclorotiazide

Negli studi clinici sono stati trattati con Sprimeo HCT una volta al giorno più di 3.900 pazienti ipertesi.

Nei pazienti ipertesi la somministrazione di Sprimeo HCT una volta al giorno ha determinato riduzioni dose-dipendenti della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica, che si sono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi. L'effetto antipertensivo si manifesta ampiamente entro 1 settimana e il massimo effetto è di solito osservato entro 4 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel corso del trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente dall'età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. L'effetto antipertensivo dopo una dose singola dell'associazione persiste per 24 ore. Dopo l'interruzione del trattamento con aliskiren (aliskiren in monoterapia o con idroclorotiazide), la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento (3-4 settimane) senza alcuna evidenza di effetto rebound.

Sprimeo HCT è stato studiato nell'ambito di uno studio clinico controllato verso placebo che ha incluso 2.762 pazienti ipertesi con pressione arteriosa diastolica ≥ 95 mmHg e < 110 mmHg (pressione arteriosa basale media di 153,6/99,2 mmHg). In questo studio, Sprimeo HCT nelle dosi comprese tra 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg ha prodotto riduzioni, dose-dipendenti, della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) rispettivamente da 17,6/11,9 mmHg a 21,2/14,3 mmHg rispetto alla riduzione di 7,5/6,9 mmHg ottenuta con il placebo. Il maggior effetto di riduzione pressoria di queste associazioni fisse è risultato significativamente maggiore anche delle dosi rispettive di aliskiren e di idroclorotiazide somministrate in monoterapia. L'associazione di aliskiren e di idroclorotiazide neutralizza l'aumento reattivo di PRA causato dall'idroclorotiazide.

Quando è stato somministrato in pazienti ipertesi con pressione arteriosa marcatamente elevata (pressione arteriosa sistolica ≥ 160 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica ≥ 100 mmHg), Sprimeo HCT nelle dosi comprese tra 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg somministrate senza incremento graduale dalla monoterapia ha dimostrato di controllare i valori della pressione arteriosa sistolica/diastolica ($< 140/90$ mmHg) in modo significativamente maggiore rispetto alle rispettive monoterapie. In questa popolazione, Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg hanno prodotto una riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica, dose dipendente, da 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg, valori significativamente superiori alle rispettive monoterapie. La sicurezza della terapia di associazione è risultata paragonabile a quella osservata con le rispettive monoterapie indipendentemente dalla gravità dell'ipertensione o dalla presenza o meno di addizionali rischi cardiovascolari. Con la terapia di associazione l'ipotensione e gli eventi avversi correlati sono stati non comuni senza un aumento dell'incidenza nei pazienti anziani.

In uno studio su 880 pazienti randomizzati che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con aliskiren 300 mg, l'associazione di aliskiren/idroclorotiazide 300 mg/25 mg ha prodotto riduzioni della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 15,8/11,0 mmHg, valori che sono risultati significativamente superiori a quelli ottenuti con aliskiren 300 mg in monoterapia. In uno studio su 722 pazienti randomizzati che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con idroclorotiazide 25 mg, l'associazione di aliskiren/idroclorotiazide 300 mg/25 mg ha prodotto riduzioni della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 16,78/10,7 mmHg, valori che sono risultati significativamente superiori a quelli ottenuti con idroclorotiazide 25 mg in monoterapia.

In un altro studio clinico sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di Sprimeo HCT anche in 489 pazienti ipertesi obesi che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con idroclorotiazide 25 mg (pressione arteriosa sistolica/diastolica basale 149,4/96,8 mmHg). In questa popolazione difficile da trattare, Sprimeo HCT ha prodotto una riduzione della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) di 15,8/11,9 mmHg rispetto alla riduzione di 15,4/11,3 mmHg ottenuta con irbesartan/idroclorotiazide, di 13,6/10,3 mmHg ottenuta con amlodipina/idroclorotiazide e di 8,6/7,9 mmHg ottenuta con idroclorotiazide in monoterapia, con un profilo di sicurezza paragonabile a quello dell'idroclorotiazide in monoterapia.

In uno studio su 183 pazienti randomizzati con ipertensione grave (pressione arteriosa diastolica media misurata in posizione seduta ≥ 105 e < 120 mmHg), il regime di trattamento con aliskiren e l'aggiunta opzionale di idroclorotiazide 25 mg si è mostrato sicuro ed efficace nel ridurre la pressione arteriosa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Aliskiren

Assorbimento

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la C_{max} dell'85% e l'AUC del 70%. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di Aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

Metabolismo ed eliminazione

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (recupero della dose orale radioattiva = 91%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

Linearità

L'esposizione ad aliskiren aumenta poco più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della C_{max} . I meccanismi responsabili della deviazione dalla proporzionalità della dose non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} circa 2 ore). Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose.

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente è 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), prevalentemente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori ai livelli plasmatici.

Metabolismo ed eliminazione

L'idroclorotiazide è eliminata principalmente come composto immodificato. L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è escreta come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

Aliskiren/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale delle compresse di Sprimeo HCT, la concentrazione plasmatica di picco è raggiunta in media entro 1 ora per aliskiren e 2,5 ore per idroclorotiazide.

La percentuale e l'estensione dell'assorbimento di Sprimeo HCT sono equivalenti alla biodisponibilità di aliskiren e di idroclorotiazide somministrati come singola monoterapia. Si sono osservati effetti del cibo paragonabili per Sprimeo HCT e per le singole monoterapie.

Caratteristiche dei pazienti

Sprimeo HCT, somministrato una volta al giorno, è un efficace trattamento antipertensivo in pazienti adulti, indipendentemente dal sesso, età, indice di massa corporea ed etnia.

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata modificata in modo significativo nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Di conseguenza non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Sprimeo HCT nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono disponibili dati su pazienti con insufficienza epatica grave trattati con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con insufficienza renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con anuria o insufficienza renale grave ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e l'uso concomitante di Sprimeo HCT con gli ARB o gli ACEI è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della C_{max} inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Sprimeo HCT nei pazienti anziani. Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di *Safety Pharmacology* con aliskiren non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren. Non è stato riscontrato potenziale carcinogeno per aliskiren in uno studio di 2 anni nel ratto e in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1.500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi potenziale mutageno, di tossicità embriofetale o di teratogenicità. Nel ratto non sono stati influenzati la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale.

Le valutazioni precliniche per supportare la somministrazione di idroclorotiazide nell'uomo comprendono saggi di genotossicità *in vitro* e studi di tossicità riproduttiva e di carcinogenicità nei roditori. Per l'idroclorotiazide sono disponibili approfonditi dati clinici che sono riportati nei relativi paragrafi.

Le evidenze osservate negli studi di tossicità a 2 e a 13 settimane sono risultate consistenti con quelle osservate in precedenza per aliskiren o idroclorotiazide in monoterapia. Non sono state osservate nuove evidenze inattese rilevanti per l'uso nell'uomo. Nello studio di tossicità a 13 settimane nel ratto si è osservato un aumento della vacuolazione cellulare della zona glomerulosa nella ghiandola surrenale. L'evidenza è stata osservata in animali trattati con idroclorotiazide ma non negli animali in trattamento con solo aliskiren o con il veicolo. Non vi sono prove di un potenziamento di questa evidenza con l'associazione fissa di aliskiren/idroclorotiazide in quanto risulta apparire solo con un grado minimo di gravità in tutti gli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Lattosio monoidrato
Amido di frumento
Povidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Talco

Rivestimento:

Talco
Ipromellosa
Macrogol
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters di PA/Alu/PVC – Alu:

Confezioni singole contenenti 7, 14, 28, 30, 50 o 56 compresse.

Confezioni multiple contenenti 90, 98 o 280 compresse.

Blisters di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) – Alu:

Confezioni singole contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 compresse.

Confezioni singole (blister divisibile per dose unitaria) contenenti 56 x 1 compresse.

Confezioni multiple contenenti 280 compresse.

Confezioni multiple (blister divisibile per dose unitaria) contenenti 98 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/021-040

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23.06.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti: Ogni compressa contiene 50 mg di lattosio monoidrato e 49 mg di amido di frumento.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film di colore bianco violaceo, biconvessa, ovaloide con impresso "CVI" su un lato e "NVR" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

Sprimeo HCT è indicato nei pazienti nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con aliskiren o idroclorotiazide in monoterapia.

Sprimeo HCT è indicato come terapia sostitutiva nei pazienti adeguatamente controllati con aliskiren e idroclorotiazide, somministrati in concomitanza, allo stesso dosaggio dell'associazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di Sprimeo HCT è una compressa una volta al giorno. Sprimeo HCT deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Sprimeo HCT.

L'effetto antipertensivo si manifesta ampiamente entro 1 settimana e il massimo effetto si osserva in genere entro 4 settimane.

Posologia in pazienti non adeguatamente controllati con aliskiren o idroclorotiazide in monoterapia

Si raccomanda di individuare la dose efficace di ciascuno dei due componenti prima di passare alla associazione fissa. Quando clinicamente appropriato, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg può essere somministrato ai pazienti nei quali non viene raggiunto un adeguato controllo pressorio con 300 mg di aliskiren o 12,5 mg di idroclorotiazide in monoterapia o con Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Se dopo 2-4 settimane di terapia il controllo pressorio non viene raggiunto, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di Sprimeo HCT 300 mg/25 mg al giorno. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato in funzione della risposta clinica del paziente.

Posologia come terapia sostitutiva

Per praticità, i pazienti trattati con aliskiren e idroclorotiazide mediante compresse separate possono passare a una compressa di Sprimeo HCT associazione fissa contenente la stessa dose dei principi attivi.

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con anuria e nei pazienti con grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di Sprimeo HCT con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) o gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafo 5.2). L'uso di Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti anziani (oltre 65 anni)

Nei pazienti anziani la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

Pazienti pediatrici

Sprimeo HCT non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1), o ad altri derivati della sulfonamide
- Storia di angioedema con aliskiren.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Anuria.
- Grave insufficienza renale (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Ipokaliemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- Grave insufficienza epatica.
- L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

In soggetti sensibili sono stati riportati ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia, e alterazioni della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta), specialmente se si associano medicinali che agiscono su questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Pertanto il doppio blocco del RAAS mediante la combinazione di aliskiren con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) non è raccomandato.

L'uso di aliskiren in combinazione con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza cardiaca

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave (classe funzionale III-IV secondo New York Heart Association (NYHA)). Sprimeo HCT deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca a causa di dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Angioedema

Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi accompagnavano l'uso di altri medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o i bloccanti del recettore dell'angiotensina) (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di angioedema, Sprimeo HCT deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

Pazienti sodio e/o volume depleti

Nei pazienti sodio e/o volume depleti, come coloro che ricevono alte dosi di diuretici, può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT deve essere utilizzato solo dopo la correzione di una qualsiasi preesistente deplezione di sodio e/o di volume.

Squilibrio elettrolitico

Il trattamento con Sprimeo HCT deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e insufficienza prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide il trattamento con Sprimeo HCT deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio. Sebbene con l'uso di diuretici tiazidici si possa sviluppare ipokaliemia, la terapia concomitante con aliskiren può ridurre l'ipokaliemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da abbondante diuresi, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Viceversa, nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze che agiscono sul RAAS o con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'uso di aliskiren in combinazione con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Sprimeo HCT, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Non c'è evidenza che Sprimeo HCT riduca o prevenga l'iponatremia indotta dal diuretico. La deficienza di cloruro è in genere lieve e di solito non richiede trattamento.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria del calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Sprimeo HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Insufficienza renale e trapianto di rene

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Sprimeo HCT è usato nei pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria (vedere paragrafo 4.3).

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Non vi è esperienza in merito alla somministrazione di Sprimeo HCT in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene.

Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela quando aliskiren è somministrato in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. L'uso concomitante di aliskiren con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Insufficienza epatica

I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o con malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori del bilancio idrico e elettrolitico possono causare coma epatico. Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio iniziale. Non vi sono dati sull'uso di Sprimeo HCT in pazienti con compromissione grave della funzione epatica. A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Non vi è esperienza clinica con Sprimeo HCT nei pazienti con insufficienza epatica.

Inibitori moderati della P-gp

La somministrazione concomitante di aliskiren 300 mg e di ketoconazolo 200 mg o di verapamil 240 mg ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela quando aliskiren è somministrato con inibitori moderati della P-gp come ketoconazolo o verapamil (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica e mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Stenosi dell'arteria renale e ipertensione renovascolare

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Sprimeo HCT in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale, inclusa insufficienza renale acuta, quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

Effetti sul metabolismo e sull'apparato endocrino

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali. L'uso concomitante di Sprimeo HCT con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

A causa del componente idroclorotiazide, Sprimeo HCT è controindicato nell'iperuricemia sintomatica (vedere paragrafo 4.3). L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Sprimeo HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Sprimeo HCT, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica avente come risultato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente entro ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

Generale

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Sprimeo HCT deve essere interrotta.

Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

Reazioni diipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in tutti i pazienti, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con allergia e asma.

Eccipienti

Sprimeo HCT contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sprimeo HCT contiene amido di frumento. Questo medicinale può essere dato a persone affette da morbo celiaco. Le persone con allergia al frumento (diversa dal morbo celiaco) non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Informazioni sulle interazioni di Sprimeo HCT

Medicinali che influenzano i livelli sierici del potassio: L'effetto dell'idroclorotiazide di deplezione del potassio è attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio di aliskiren. Tuttavia questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico potrebbe essere potenziato da altri medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G, derivati dell'acido salicilico). Al contrario, l'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico: Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico quando Sprimeo HCT è somministrato con medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (ad es. glucosidi della digitale, antiaritmici).

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico e i FANS non selettivi: Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. I FANS possono anche indebolire l'azione diuretica e antipertensiva dell'idroclorotiazide.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e idroclorotiazide insieme ai FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di Sprimeo HCT con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

Altri agenti antipertensivi: L'effetto antipertensivo di Sprimeo HCT può essere aumentato con l'uso concomitante di altri agenti antipertensivi.

Informazioni aggiuntive sulle interazioni di aliskiren

L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica con aliskiren comprendono acenocumarolo, atenololo, celecoxib, fenofibrato, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato, digossina, metformina, amlodipina, atorvastatina, cimetidina e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni clinicamente rilevanti. Di conseguenza non è necessario un aggiustamento della dose di aliskiren o dei medicinali somministrati in concomitanza.

Interazioni con la P-gp: Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren. In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero diminuire la biodisponibilità di aliskiren. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

Inibitori potenti della P-gp: Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la C_{max} di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte. L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la C_{max} di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori moderati della P-gp: La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione nei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

Substrati della P-gp o inibitori deboli: Non si sono osservate interazioni rilevanti con atenololo, digossina, amlodipina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e C_{max} di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%.

Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP): Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando somministrati in concomitanza (vedere interazioni con succo di pompelmo).

Succo di pompelmo. La somministrazione di succo di pompelmo e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della C_{max} di aliskiren. La somministrazione concomitante con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata dal succo di pompelmo nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Sprimeo HCT.

Furosemide: Quando aliskiren è stato somministrato contemporaneamente a furosemide, l'AUC e la C_{max} della furosemide si sono ridotte rispettivamente del 28% e del 49%. Si raccomanda pertanto di controllare gli effetti quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide per evitarne un possibile sottoutilizzo in situazioni cliniche di sovraccarico di volume.

Warfarin: L'effetto di aliskiren sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

Interazioni con il cibo: E' stato dimostrato che pasti ad alto contenuto lipidico riducono sostanzialmente l'assorbimento di aliskiren.

Informazioni aggiuntive sulle interazioni di idroclorotiazide

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti medicinali possono interagire con i diuretici tiazidici:

Litio: La clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici, pertanto il rischio di tossicità da litio può essere aumentato dall'idroclorotiazide. La co-somministrazione di litio e di idroclorotiazide non è raccomandata. Se tale combinazione si rendesse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Medicinali che possono indurre torsione di punta: Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre *torsione di punta*, in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici.

Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio: L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

Amine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina): L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso.

Digossina o altri glicosidi digitalici: Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale.

Vitamina D e sali di calcio: La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali): I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico (vedere paragrafo 4.4). La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

Beta bloccanti e diazossido: L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta: Può essere necessario aggiustare il dosaggio dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica: La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico.

Amantadina: I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

Resine a scambio ionico: L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni.

Agenti citotossici: I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori.

Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti: I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei rilassanti della muscolatura scheletrica come i derivati del curaro.

Alcolici, barbiturici o narcotici: La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica.

Metildopa: Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Agenti di contrasto iodati: In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Aliskiren non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul RAAS sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale quando usate durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza effetti benefici sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'ipertensione essenziale in donne in gravidanza ad eccezione di situazioni rare in cui non può essere utilizzato alcun altro trattamento.

Non sono stati condotti studi clinici specifici con questa combinazione, pertanto Sprimeo HCT non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza o in donne che pianificano una gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Il passaggio ad un opportuno trattamento alternativo deve essere attuato prima di una gravidanza pianificata. Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Sprimeo HCT deve essere interrotto non appena possibile.

Allattamento

Non è noto se aliskiren venga escreto nel latte umano. Nel ratto è stato osservato che aliskiren viene escreto nel latte.

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte.

L'uso di Sprimeo HCT durante l'allattamento non è raccomandato. Se Sprimeo HCT è usato durante l'allattamento, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. E' improbabile che Sprimeo HCT influenzi la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve tuttavia considerare che con qualunque terapia antipertensiva possono occasionalmente verificarsi capogiri o sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Associazione aliskiren/idroclorotiazide

La sicurezza di Sprimeo HCT è stata valutata in 9 studi clinici con più di 3.900 pazienti, compresi oltre 700 pazienti trattati per oltre 6 mesi e 190 pazienti trattati per oltre 1 anno. L'incidenza di reazioni avverse non è stata associata con il sesso, l'età, l'indice di massa corporea, la razza o l'etnia. Il trattamento con Sprimeo HCT ha determinato un'incidenza complessiva di reazioni avverse simile al placebo con dosaggi fino a 300 mg/25 mg. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria ed hanno richiesto solo poco frequentemente la sospensione della terapia. La più comune reazione avversa al medicinale osservata con Sprimeo HCT è la diarrea. Le reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti di Sprimeo HCT (aliskiren e idroclorotiazide) e elencate nei rispettivi paragrafi sui singoli componenti possono insorgere con Sprimeo HCT.

La frequenza delle reazioni avverse di seguito elencate è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie gastrointestinali	
Comune:	Diarrea

Diarrea: Per aliskiren la diarrea è una reazione avversa al farmaco dipendente dalla dose. In studi clinici controllati, nei pazienti trattati con Sprimeo HCT l'incidenza di diarrea è stata del 1,3% rispetto al 1,4% nei pazienti trattati con aliskiren o al 1,9% nei pazienti trattati con idroclorotiazide.

Potassio sierico: In un ampio studio clinico controllato verso placebo, gli effetti opposti di aliskiren (150 mg o 300 mg) e idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) sul potassio sierico si sono quasi bilanciati in molti pazienti. In altri pazienti, può predominare l'uno o l'altro effetto. Nei pazienti a rischio si devono effettuare ad intervalli appropriati determinazioni periodiche del potassio sierico per evidenziare un possibile squilibrio elettrolitico (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti

Altre reazioni avverse precedentemente riportate con uno dei singoli componenti possono insorgere con Sprimeo HCT anche se non sono state osservate negli studi clinici.

Aliskiren

Il trattamento con Aliskiren fino a 300 mg ha determinato un'incidenza complessiva di reazioni avverse simile al placebo. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria ed hanno richiesto solo poco frequentemente la sospensione della terapia. La più comune reazione avversa al medicinale è la diarrea.

Le reazioni avverse al farmaco, note per aliskiren, sono presentate nella tabella sottostante utilizzando la stessa convenzione descritta in precedenza per la combinazione fissa.

Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Capogiro
Patologie vascolari	
Non comune:	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Diarrea
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	Reazioni di ipersensibilità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune:	Rash, gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazioni della mucosa orale
Raro:	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	Insufficienza renale acuta, compromissione della funzione renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	Edema periferico
Esami diagnostici	
Comune:	Iperkaliemia
Raro:	Diminuzione di emoglobina, diminuzione di ematocrito
Raro:	Aumento della creatinina plasmatica

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificati angioedema e reazioni di ipersensibilità. Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Un numero di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associato alla somministrazione di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACE inibitori o ARBs).

Reazioni di ipersensibilità sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing.

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

Emoglobina ed ematocrito: sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altre sostanze che agiscono sul RAAS, come ACEI e ARBs.

Potassio sierico: con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4). Vi sono state anche segnalazioni di edema periferico, di aumento della creatinina plasmatica e di gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazioni della mucosa orale.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata prescritta diffusamente per molti anni, frequentemente a dosaggi più elevati di quelli contenuti in Sprimeo HCT. Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti trattati con i soli diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide:

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro:	Trombocitopenia, talvolta con porpora
Molto raro:	Agranulocitosi, depressione del midollo osseo, anemia emolitica, leucopenia
Non nota:	Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro:	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Ipokaliemia
Comune:	Iperuricemia, ipomagnesiemia, iponatremia
Raro:	Ipercalcemia, iperglicemia, peggioramento dello stato metabolico diabetico
Molto raro:	Alcalosi ipocloremica
Disturbi psichiatrici	
Raro:	Depressione, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	
Raro:	Capogiro, cefalea, parestesia
Patologie dell'occhio	
Raro:	Compromissione della vista
Non nota:	Glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie cardiache	
Raro:	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro:	Distress respiratorio (compresa polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Diminuzione dell'appetito, nausea moderata e vomito
Raro:	Disturbi addominali, costipazione, diarrea
Molto raro:	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Raro:	Colestasi intraepatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea
Raro:	Reazioni da fotosensibilità
Molto raro:	Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica
Non nota:	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota:	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	
Non nota:	Disfunzione renale, insufficienza renale acuta
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota:	Astenia, piresia
Esami diagnostici	
Molto comune:	Aumento del colesterolo e dei trigliceridi
Raro:	Glicosuria

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni sul trattamento del sovradosaggio con Sprimeo HCT. La manifestazione più probabile di un sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren.

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e a disidratazione causata da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici. Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica, si deve iniziare un trattamento di supporto.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa (< 2% della clearance orale). Pertanto la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore della renina (aliskiren) in associazione con diuretici (idroclorotiazide), codice ATC: C09XA52

Sprimeo HCT è l'associazione di due composti antipertensivi per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: Aliskiren appartiene alla classe degli inibitori diretti della renina e idroclorotiazide a quella dei diuretici tiazidici. L'associazione di questi principi attivi con meccanismi d'azione complementari esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in maggior misura rispetto a ogni singolo principio attivo usato in monoterapia.

Aliskiren

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il RAAS nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri agenti che inibiscono il RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri agenti antipertensivi. Le implicazioni cliniche degli effetti sulla PRA non sono al momento note.

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di aliskiren a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione arteriosa sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine (12 mesi), ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia.

Sono disponibili studi sulla terapia in associazione di aliskiren con il diuretico idroclorotiazide, con il calcioantagonista amlodipina e con il beta bloccante atenololo. Queste associazioni sono state efficaci e ben tollerate.

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani (≥ 65 anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril ai dosaggi prescelti e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi anziani (≥ 65 anni) e molto anziani (30% ≥ 75 anni) aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto rispetto al placebo una riduzione superiore significativa statisticamente della pressione (sistolica e diastolica). Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione pressoria con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione ischemica del ventricolo sinistro, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, valutate come volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato verso placebo in 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia cronica (dimostrata da proteinuria e/o $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) con o senza malattia cardiovascolare. Nella maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composito di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati preliminari dello studio hanno indicato un rapporto di rischio per l'end-point primario di 1,09 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95%: 0,97, 1,22, test a due code $p=0,17$). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi gravi rispetto al placebo per complicanze renali (4,7% versus 3,3%), iperkaliemia (36,9% versus 27,1%), ipotensione (18,4% versus 14,6%) e ictus (2,7% versus 2,0%). L'incremento dell'incidenza di ictus non fatali era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo renale contorto distale. E' stata osservata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito di legame primario per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del trasporto di $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$, per competizione con il sito del Cl^- , alterando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

Aliskiren/idroclorotiazide

Negli studi clinici sono stati trattati con Sprimeo HCT una volta al giorno più di 3.900 pazienti ipertesi.

Nei pazienti ipertesi la somministrazione di Sprimeo HCT una volta al giorno ha determinato riduzioni dose-dipendenti della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica, che si sono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi. L'effetto antipertensivo si manifesta ampiamente entro 1 settimana e il massimo effetto è di solito osservato entro 4 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel corso del trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente dall'età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. L'effetto antipertensivo dopo una dose singola dell'associazione persiste per 24 ore. Dopo l'interruzione del trattamento con aliskiren (aliskiren in monoterapia o con idroclorotiazide), la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento (3-4 settimane) senza alcuna evidenza di effetto rebound.

Sprimeo HCT è stato studiato nell'ambito di uno studio clinico controllato verso placebo che ha incluso 2.762 pazienti ipertesi con pressione arteriosa diastolica ≥ 95 mmHg e < 110 mmHg (pressione arteriosa basale media di 153,6/99,2 mmHg). In questo studio, Sprimeo HCT nelle dosi comprese tra 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg ha prodotto riduzioni, dose-dipendenti, della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) rispettivamente da 17,6/11,9 mmHg a 21,2/14,3 mmHg rispetto alla riduzione di 7,5/6,9 mmHg ottenuta con il placebo. Il maggior effetto di riduzione pressoria di queste associazioni fisse è risultato significativamente maggiore anche delle dosi rispettive di aliskiren e di idroclorotiazide somministrate in monoterapia. L'associazione di aliskiren e di idroclorotiazide neutralizza l'aumento reattivo di PRA causato dall'idroclorotiazide.

Quando è stato somministrato in pazienti ipertesi con pressione arteriosa marcatamente elevata (pressione arteriosa sistolica ≥ 160 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica ≥ 100 mmHg), Sprimeo HCT nelle dosi comprese tra 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg somministrate senza incremento graduale dalla monoterapia ha dimostrato di controllare i valori della pressione arteriosa sistolica/diastolica ($< 140/90$ mmHg) in modo significativamente maggiore rispetto alle rispettive monoterapie. In questa popolazione, Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg hanno prodotto una riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica, dose dipendente, da 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg, valori significativamente superiori alle rispettive monoterapie. La sicurezza della terapia di associazione è risultata paragonabile a quella osservata con le rispettive monoterapie indipendentemente dalla gravità dell'ipertensione o dalla presenza o meno di addizionali rischi cardiovascolari. Con la terapia di associazione l'ipotensione e gli eventi avversi correlati sono stati non comuni senza un aumento dell'incidenza nei pazienti anziani.

In uno studio su 880 pazienti randomizzati che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con aliskiren 300 mg, l'associazione di aliskiren/idroclorotiazide 300 mg/25 mg ha prodotto riduzioni della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 15,8/11,0 mmHg, valori che sono risultati significativamente superiori a quelli ottenuti con aliskiren 300 mg in monoterapia. In uno studio su 722 pazienti randomizzati che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con idroclorotiazide 25 mg, l'associazione di aliskiren/idroclorotiazide 300 mg/25 mg ha prodotto riduzioni della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 16,78/10,7 mmHg, valori che sono risultati significativamente superiori a quelli ottenuti con idroclorotiazide 25 mg in monoterapia.

In un altro studio clinico sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di Sprimeo HCT anche in 489 pazienti ipertesi obesi che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con idroclorotiazide 25 mg (pressione arteriosa sistolica/diastolica basale 149,4/96,8 mmHg). In questa popolazione difficile da trattare, Sprimeo HCT ha prodotto una riduzione della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) di 15,8/11,9 mmHg rispetto alla riduzione di 15,4/11,3 mmHg ottenuta con irbesartan/idroclorotiazide, di 13,6/10,3 mmHg ottenuta con amlodipina/idroclorotiazide e di 8,6/7,9 mmHg ottenuta con idroclorotiazide in monoterapia, con un profilo di sicurezza paragonabile a quello dell'idroclorotiazide in monoterapia.

In uno studio su 183 pazienti randomizzati con ipertensione grave (pressione arteriosa diastolica media misurata in posizione seduta ≥ 105 e < 120 mmHg), il regime di trattamento con aliskiren e l'aggiunta opzionale di idroclorotiazide 25 mg si è mostrato sicuro ed efficace nel ridurre la pressione arteriosa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Aliskiren

Assorbimento

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la C_{max} dell'85% e l'AUC del 70%. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di Aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

Metabolismo ed eliminazione

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (recupero della dose orale radioattiva = 91%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

Linearità

L'esposizione ad aliskiren aumenta poco più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della C_{max} . I meccanismi responsabili della deviazione dalla proporzionalità della dose non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} circa 2 ore). Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose.

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente è 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), prevalentemente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori ai livelli plasmatici.

Metabolismo ed eliminazione

L'idroclorotiazide è eliminata principalmente come composto immodificato. L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è escreta come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

Aliskiren/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale delle compresse di Sprimeo HCT, la concentrazione plasmatica di picco è raggiunta in media entro 1 ora per aliskiren e 2,5 ore per idroclorotiazide.

La percentuale e l'estensione dell'assorbimento di Sprimeo HCT sono equivalenti alla biodisponibilità di aliskiren e di idroclorotiazide somministrati come singola monoterapia. Si sono osservati effetti del cibo paragonabili per Sprimeo HCT e per le singole monoterapie.

Caratteristiche dei pazienti

Sprimeo HCT, somministrato una volta al giorno, è un efficace trattamento antipertensivo in pazienti adulti, indipendentemente dal sesso, età, indice di massa corporea ed etnia.

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata modificata in modo significativo nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Di conseguenza non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Sprimeo HCT nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono disponibili dati su pazienti con insufficienza epatica grave trattati con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con insufficienza renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con anuria o insufficienza renale grave ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e l'uso concomitante di Sprimeo HCT con gli ARB o gli ACEI è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della C_{\max} inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Sprimeo HCT nei pazienti anziani. Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di *Safety Pharmacology* con aliskiren non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren. Non è stato riscontrato potenziale carcinogeno per aliskiren in uno studio di 2 anni nel ratto e in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1.500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi potenziale mutageno, di tossicità embriofetale o di teratogenicità. Nel ratto non sono stati influenzati la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale.

Le valutazioni precliniche per supportare la somministrazione di idroclorotiazide nell'uomo comprendono saggi di genotossicità *in vitro* e studi di tossicità riproduttiva e di carcinogenicità nei roditori. Per l'idroclorotiazide sono disponibili approfonditi dati clinici che sono riportati nei relativi paragrafi.

Le evidenze osservate negli studi di tossicità a 2 e a 13 settimane sono risultate consistenti con quelle osservate in precedenza per aliskiren o idroclorotiazide in monoterapia. Non sono state osservate nuove evidenze inattese rilevanti per l'uso nell'uomo. Nello studio di tossicità a 13 settimane nel ratto si è osservato un aumento della vacuolazione cellulare della zona glomerulosa nella ghiandola surrenale. L'evidenza è stata osservata in animali trattati con idroclorotiazide ma non negli animali in trattamento con solo aliskiren o con il veicolo. Non vi sono prove di un potenziamento di questa evidenza con l'associazione fissa di aliskiren/idroclorotiazide in quanto risulta apparire solo con un grado minimo di gravità in tutti gli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Lattosio monoidrato
Amido di frumento
Povidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Talco

Rivestimento:

Talco
Ipromellosa
Macrogol
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters di PA/Alu/PVC – Alu:

Confezioni singole contenenti 7, 14, 28, 30, 50 o 56 compresse.

Confezioni multiple contenenti 90, 98 o 280 compresse.

Blisters di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) – Alu:

Confezioni singole contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 compresse.

Confezioni singole (blister divisibile per dose unitaria) contenenti 56 x 1 compresse.

Confezioni multiple contenenti 280 compresse.

Confezioni multiple (blister divisibile per dose unitaria) contenenti 98 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

8. NUMERO(C) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/041-060

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23.06.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti: Ogni compressa contiene 50 mg di lattosio monoidrato e 49 mg di amido di frumento.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film di colore giallo chiaro, biconvessa, ovaloide con impresso "CVV" su un lato e "NVR" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

Sprimeo HCT è indicato nei pazienti nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con aliskiren o idroclorotiazide in monoterapia.

Sprimeo HCT è indicato come terapia sostitutiva nei pazienti adeguatamente controllati con aliskiren e idroclorotiazide, somministrati in concomitanza, allo stesso dosaggio dell'associazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di Sprimeo HCT è una compressa una volta al giorno. Sprimeo HCT deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Sprimeo HCT.

L'effetto antipertensivo si manifesta ampiamente entro 1 settimana e il massimo effetto si osserva in genere entro 4 settimane.

Posologia in pazienti non adeguatamente controllati con aliskiren o idroclorotiazide in monoterapia

Si raccomanda di individuare la dose efficace di ciascuno dei due componenti prima di passare alla associazione fissa. Quando clinicamente appropriato, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

Sprimeo HCT 300 mg /25 mg può essere somministrato ai pazienti nei quali non viene raggiunto un adeguato controllo pressorio con 300 mg di aliskiren o con 25 mg di idroclorotiazide in monoterapia o con Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg o con Sprimeo HCT 150 mg/25 mg.

Se dopo 2-4 settimane di terapia il controllo pressorio non viene raggiunto, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di Sprimeo HCT 300 mg/25 mg al giorno. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato in funzione della risposta clinica del paziente.

Posologia come terapia sostitutiva

Per praticità, i pazienti trattati con aliskiren e idroclorotiazide mediante compresse separate possono passare a una compressa di Sprimeo HCT associazione fissa contenente la stessa dose dei principi attivi.

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con anuria e nei pazienti con grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di Sprimeo HCT con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) o gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafo 5.2). L'uso di Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti anziani (oltre 65 anni)

Nei pazienti anziani la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

Pazienti pediatrici

Sprimeo HCT non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1), o ad altri derivati della sulfonamide
- Storia di angioedema con aliskiren.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Anuria.
- Grave insufficienza renale (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Ipokaliemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- Grave insufficienza epatica.
- L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

In soggetti sensibili sono stati riportati ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia, e alterazioni della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta), specialmente se si associano medicinali che agiscono su questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Pertanto il doppio blocco del RAAS mediante la combinazione di aliskiren con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) non è raccomandato.

L'uso di aliskiren in combinazione con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza cardiaca

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave (classe funzionale III-IV secondo New York Heart Association (NYHA)). Sprimeo HCT deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca a causa di dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Angioedema

Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi accompagnavano l'uso di altri medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o i bloccanti del recettore dell'angiotensina) (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di angioedema, Sprimeo HCT deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

Pazienti sodio e/o volume depleti

Nei pazienti sodio e/o volume depleti, come coloro che ricevono alte dosi di diuretici, può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT deve essere utilizzato solo dopo la correzione di una qualsiasi preesistente deplezione di sodio e/o di volume.

Squilibrio elettrolitico

Il trattamento con Sprimeo HCT deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e insufficienza prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide il trattamento con Sprimeo HCT deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio. Sebbene con l'uso di diuretici tiazidici si possa sviluppare ipokaliemia, la terapia concomitante con aliskiren può ridurre l'ipokaliemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da abbondante diuresi, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Viceversa, nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze che agiscono sul RAAS o con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'uso di aliskiren in combinazione con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Sprimeo HCT, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Non c'è evidenza che Sprimeo HCT riduca o prevenga l'iponatremia indotta dal diuretico. La deficienza di cloruro è in genere lieve e di solito non richiede trattamento.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria del calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Sprimeo HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Insufficienza renale e trapianto di rene

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Sprimeo HCT è usato nei pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria (vedere paragrafo 4.3).

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Non vi è esperienza in merito alla somministrazione di Sprimeo HCT in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene.

Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela quando aliskiren è somministrato in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. L'uso concomitante di aliskiren con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con compromissione della funzione renale ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Insufficienza epatica

I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o con malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori del bilancio idrico e elettrolitico possono causare coma epatico. Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio iniziale. Non vi sono dati sull'uso di Sprimeo HCT in pazienti con compromissione grave della funzione epatica. A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Non vi è esperienza clinica con Sprimeo HCT nei pazienti con insufficienza epatica.

Inibitori moderati della P-gp

La somministrazione concomitante di aliskiren 300 mg e di ketoconazolo 200 mg o di verapamil 240 mg ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela quando aliskiren è somministrato con inibitori moderati della P-gp come ketoconazolo o verapamil (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica e mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Stenosi dell'arteria renale e ipertensione renovascolare

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Sprimeo HCT in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale, inclusa insufficienza renale acuta, quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

Effetti sul metabolismo e sull'apparato endocrino

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali. L'uso concomitante di Sprimeo HCT con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

A causa del componente idroclorotiazide, Sprimeo HCT è controindicato nell'iperuricemia sintomatica (vedere paragrafo 4.3). L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Sprimeo HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Sprimeo HCT, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica avente come risultato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente entro ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

Generale

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Sprimeo HCT deve essere interrotta.

Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

Reazioni diipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in tutti i pazienti, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con allergia e asma.

Eccipienti

Sprimeo HCT contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sprimeo HCT contiene amido di frumento. Questo medicinale può essere dato a persone affette da morbo celiaco. Le persone con allergia al frumento (diversa dal morbo celiaco) non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Informazioni sulle interazioni di Sprimeo HCT

Medicinali che influenzano i livelli sierici del potassio: L'effetto dell'idroclorotiazide di deplezione del potassio è attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio di aliskiren. Tuttavia questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico potrebbe essere potenziato da altri medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G, derivati dell'acido salicilico). Al contrario, l'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico: Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico quando Sprimeo HCT è somministrato con medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (ad es. glucosidi della digitale, antiaritmici).

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico e i FANS non selettivi: Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. I FANS possono anche indebolire l'azione diuretica e antipertensiva dell'idroclorotiazide.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e idroclorotiazide insieme ai FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di Sprimeo HCT con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

Altri agenti antipertensivi: L'effetto antipertensivo di Sprimeo HCT può essere aumentato con l'uso concomitante di altri agenti antipertensivi.

Informazioni aggiuntive sulle interazioni di aliskiren

L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica con aliskiren comprendono acenocumarolo, atenololo, celecoxib, fenofibrato, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato, digossina, metformina, amlodipina, atorvastatina, cimetidina e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni clinicamente rilevanti. Di conseguenza non è necessario un aggiustamento della dose di aliskiren o dei medicinali somministrati in concomitanza.

Interazioni con la P-gp: Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren. In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero diminuire la biodisponibilità di aliskiren. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

Inibitori potenti della P-gp: Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la C_{max} di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte. L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la C_{max} di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori moderati della P-gp: La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione nei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

Substrati della P-gp o inibitori deboli: Non si sono osservate interazioni rilevanti con atenololo, digossina, amlodipina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e C_{max} di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%.

Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP): Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando somministrati in concomitanza (vedere interazioni con succo di pompelmo).

Succo di pompelmo: La somministrazione di succo di pompelmo e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della C_{max} di aliskiren. La somministrazione concomitante con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata dal succo di pompelmo nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Sprimeo HCT.

Furosemide: Quando aliskiren è stato somministrato contemporaneamente a furosemide, l'AUC e la C_{max} della furosemide si sono ridotte rispettivamente del 28% e del 49%. Si raccomanda pertanto di controllare gli effetti quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide per evitarne un possibile sottoutilizzo in situazioni cliniche di sovraccarico di volume.

Warfarin: L'effetto di aliskiren sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

Interazioni con il cibo: E' stato dimostrato che pasti ad alto contenuto lipidico riducono sostanzialmente l'assorbimento di aliskiren.

Informazioni aggiuntive sulle interazioni di idroclorotiazide

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti medicinali possono interagire con i diuretici tiazidici:

Litio: La clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici, pertanto il rischio di tossicità da litio può essere aumentato dall'idroclorotiazide. La co-somministrazione di litio e di idroclorotiazide non è raccomandata. Se tale combinazione si rendesse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Medicinali che possono indurre torsione di punta: Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre *torsione di punta*, in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici.

Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio: L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

Amine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina): L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso.

Digossina o altri glicosidi digitalici: Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale.

Vitamina D e sali di calcio: La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali): I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico (vedere paragrafo 4.4). La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

Beta bloccanti e diazossido: L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta: Può essere necessario aggiustare il dosaggio dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfpirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica: La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico.

Amantadina: I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

Resine a scambio ionico: L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni.

Agenti citotossici: I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori.

Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti: I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei rilassanti della muscolatura scheletrica come i derivati del curaro.

Alcolici, barbiturici o narcotici: La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica.

Metildopa: Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Agenti di contrasto iodati: In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Aliskiren non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul RAAS sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale quando usate durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza effetti benefici sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'ipertensione essenziale in donne in gravidanza ad eccezione di situazioni rare in cui non può essere utilizzato alcun altro trattamento.

Non sono stati condotti studi clinici specifici con questa combinazione, pertanto Sprimeo HCT non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza o in donne che pianificano una gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Il passaggio ad un opportuno trattamento alternativo deve essere attuato prima di una gravidanza pianificata. Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Sprimeo HCT deve essere interrotto non appena possibile.

Allattamento

Non è noto se aliskiren venga escreto nel latte umano. Nel ratto è stato osservato che aliskiren viene escreto nel latte.

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte.

L'uso di Sprimeo HCT durante l'allattamento non è raccomandato. Se Sprimeo HCT è usato durante l'allattamento, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. E' improbabile che Sprimeo HCT influenzi la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve tuttavia considerare che con qualunque terapia antipertensiva possono occasionalmente verificarsi capogiri o sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Associazione aliskiren/idroclorotiazide

La sicurezza di Sprimeo HCT è stata valutata in 9 studi clinici con più di 3.900 pazienti, compresi oltre 700 pazienti trattati per oltre 6 mesi e 190 pazienti trattati per oltre 1 anno. L'incidenza di reazioni avverse non è stata associata con il sesso, l'età, l'indice di massa corporea, la razza o l'etnia. Il trattamento con Sprimeo HCT ha determinato un'incidenza complessiva di reazioni avverse simile al placebo con dosaggi fino a 300 mg/25 mg. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria ed hanno richiesto solo poco frequentemente la sospensione della terapia. La più comune reazione avversa al medicinale osservata con Sprimeo HCT è la diarrea. Le reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti di Sprimeo HCT (aliskiren e idroclorotiazide) e elencate nei rispettivi paragrafi sui singoli componenti possono insorgere con Sprimeo HCT.

La frequenza delle reazioni avverse di seguito elencate è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie gastrointestinali	
Comune:	Diarrea

Diarrea: Per aliskiren la diarrea è una reazione avversa al farmaco dipendente dalla dose. In studi clinici controllati, nei pazienti trattati con Sprimeo HCT l'incidenza di diarrea è stata del 1,3% rispetto al 1,4% nei pazienti trattati con aliskiren o al 1,9% nei pazienti trattati con idroclorotiazide.

Potassio sierico: In un ampio studio clinico controllato verso placebo, gli effetti opposti di aliskiren (150 mg o 300 mg) e idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) sul potassio sierico si sono quasi bilanciati in molti pazienti. In altri pazienti, può predominare l'uno o l'altro effetto. Nei pazienti a rischio si devono effettuare ad intervalli appropriati determinazioni periodiche del potassio sierico per evidenziare un possibile squilibrio elettrolitico (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti

Altre reazioni avverse precedentemente riportate con uno dei singoli componenti possono insorgere con Spriemo HCT anche se non sono state osservate negli studi clinici.

Aliskiren

Il trattamento con Aliskiren fino a 300 mg ha determinato un'incidenza complessiva di reazioni avverse simile al placebo. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria ed hanno richiesto solo poco frequentemente la sospensione della terapia. La più comune reazione avversa al medicinale è la diarrea.

Le reazioni avverse al farmaco, note per aliskiren, sono presentate nella tabella sottostante utilizzando la stessa convenzione descritta in precedenza per la combinazione fissa.

Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Capogiro
Patologie vascolari	
Non comune:	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Diarrea
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	Reazioni di ipersensibilità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune:	Rash, gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazioni della mucosa orale
Raro:	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	Insufficienza renale acuta, compromissione della funzione renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	Edema periferico
Esami diagnostici	
Comune:	Iperkalemia
Raro:	Diminuzione di emoglobina, diminuzione di ematocrito
Raro:	Aumento della creatinina plasmatica

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificati angioedema e reazioni di ipersensibilità. Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Un numero di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associato alla somministrazione di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACE inibitori o ARBs).

Reazioni di ipersensibilità sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing.

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

Emoglobina ed ematocrito: sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altre sostanze che agiscono sul RAAS, come ACEI e ARBs.

Potassio sierico: con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4). Vi sono state anche segnalazioni di edema periferico, di aumento della creatinina plasmatica e di gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazioni della mucosa orale.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata prescritta diffusamente per molti anni, frequentemente a dosaggi più elevati di quelli contenuti in Sprimeo HCT. Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti trattati con i soli diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide:

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro:	Trombocitopenia, talvolta con porpora
Molto raro:	Agranulocitosi, depressione del midollo osseo, anemia emolitica, leucopenia
Non nota:	Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro:	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Ipokaliemia
Comune:	Iperuricemia, ipomagnesiemia, iponatremia
Raro:	Ipercalcemia, iperglicemia, peggioramento dello stato metabolico diabetico
Molto raro:	Alcalosi ipocloremica
Disturbi psichiatrici	
Raro:	Depressione, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	
Raro:	Capogiro, cefalea, parestesia
Patologie dell'occhio	
Raro:	Compromissione della vista
Non nota:	Glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie cardiache	
Raro:	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro:	Distress respiratorio (compresa polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Diminuzione dell'appetito, nausea moderata e vomito
Raro:	Disturbi addominali, costipazione, diarrea
Molto raro:	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Raro:	Colestasi intraepatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea
Raro:	Reazioni da fotosensibilità
Molto raro:	Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica
Non nota:	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota:	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	
Non nota:	Disfunzione renale, insufficienza renale acuta
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota:	Astenia, piresia
Esami diagnostici	
Molto comune:	Aumento del colesterolo e dei trigliceridi
Raro:	Glicosuria

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni sul trattamento del sovradosaggio con Sprimeo HCT. La manifestazione più probabile di un sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren.

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e a disidratazione causata da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici. Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica, si deve iniziare un trattamento di supporto.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa (< 2% della clearance orale). Pertanto la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore della renina (aliskiren) in associazione con diuretici (idroclorotiazide), codice ATC: C09XA52

Sprimeo HCT è l'associazione di due composti antipertensivi per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: Aliskiren appartiene alla classe degli inibitori diretti della renina e idroclorotiazide a quella dei diuretici tiazidici. L'associazione di questi principi attivi con meccanismi d'azione complementari esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in maggior misura rispetto a ogni singolo principio attivo usato in monoterapia.

Aliskiren

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il RAAS nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri agenti che inibiscono il RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri agenti antipertensivi. Le implicazioni cliniche degli effetti sulla PRA non sono al momento note.

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di aliskiren a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione arteriosa sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine (12 mesi), ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia.

Sono disponibili studi sulla terapia in associazione di aliskiren con il diuretico idroclorotiazide, con il calcioantagonista amlodipina e con il beta bloccante atenololo. Queste associazioni sono state efficaci e ben tollerate.

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani (≥ 65 anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril ai dosaggi prescelti e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi anziani (≥ 65 anni) e molto anziani (30% ≥ 75 anni) aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto rispetto al placebo una riduzione superiore significativa statisticamente della pressione (sistolica e diastolica). Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione pressoria con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione ischemica del ventricolo sinistro, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, valutate come volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato verso placebo in 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia cronica (dimostrata da proteinuria e/o $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) con o senza malattia cardiovascolare. Nella maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composito di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati preliminari dello studio hanno indicato un rapporto di rischio per l'end-point primario di 1,09 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95%: 0,97, 1,22, test a due code $p=0,17$). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi gravi rispetto al placebo per complicanze renali (4,7% versus 3,3%), iperkaliemia (36,9% versus 27,1%), ipotensione (18,4% versus 14,6%) e ictus (2,7% versus 2,0%). L'incremento dell'incidenza di ictus non fatali era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo renale contorto distale. È stata osservata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito di legame primario per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del trasporto di $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$, per competizione con il sito del Cl^- , alterando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

Aliskiren/idroclorotiazide

Negli studi clinici sono stati trattati con Sprimeo HCT una volta al giorno più di 3.900 pazienti ipertesi.

Nei pazienti ipertesi la somministrazione di Sprimeo HCT una volta al giorno ha determinato riduzioni dose-dipendenti della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica, che si sono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi. L'effetto antipertensivo si manifesta ampiamente entro 1 settimana e il massimo effetto è di solito osservato entro 4 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel corso del trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente dall'età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. L'effetto antipertensivo dopo una dose singola dell'associazione persiste per 24 ore. Dopo l'interruzione del trattamento con aliskiren (aliskiren in monoterapia o con idroclorotiazide), la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento (3-4 settimane) senza alcuna evidenza di effetto rebound.

Sprimeo HCT è stato studiato nell'ambito di uno studio clinico controllato verso placebo che ha incluso 2.762 pazienti ipertesi con pressione arteriosa diastolica ≥ 95 mmHg e < 110 mmHg (pressione arteriosa basale media di 153,6/99,2 mmHg). In questo studio, Sprimeo HCT nelle dosi comprese tra 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg ha prodotto riduzioni, dose-dipendenti, della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) rispettivamente da 17,6/11,9 mmHg a 21,2/14,3 mmHg rispetto alla riduzione di 7,5/6,9 mmHg ottenuta con il placebo. Il maggior effetto di riduzione pressoria di queste associazioni fisse è risultato significativamente maggiore anche delle dosi rispettive di aliskiren e di idroclorotiazide somministrate in monoterapia. L'associazione di aliskiren e di idroclorotiazide neutralizza l'aumento reattivo di PRA causato dall'idroclorotiazide.

Quando è stato somministrato in pazienti ipertesi con pressione arteriosa marcatamente elevata (pressione arteriosa sistolica ≥ 160 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica ≥ 100 mmHg), Sprimeo HCT nelle dosi comprese tra 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg somministrate senza incremento graduale dalla monoterapia ha dimostrato di controllare i valori della pressione arteriosa sistolica/diastolica ($< 140/90$ mmHg) in modo significativamente maggiore rispetto alle rispettive monoterapie. In questa popolazione, Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg hanno prodotto una riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica, dose dipendente, da 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg, valori significativamente superiori alle rispettive monoterapie. La sicurezza della terapia di associazione è risultata paragonabile a quella osservata con le rispettive monoterapie indipendentemente dalla gravità dell'ipertensione o dalla presenza o meno di addizionali rischi cardiovascolari. Con la terapia di associazione l'ipotensione e gli eventi avversi correlati sono stati non comuni senza un aumento dell'incidenza nei pazienti anziani.

In uno studio su 880 pazienti randomizzati che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con aliskiren 300 mg, l'associazione di aliskiren/idroclorotiazide 300 mg/25 mg ha prodotto riduzioni della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 15,8/11,0 mmHg, valori che sono risultati significativamente superiori a quelli ottenuti con aliskiren 300 mg in monoterapia. In uno studio su 722 pazienti randomizzati che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con idroclorotiazide 25 mg, l'associazione di aliskiren/idroclorotiazide 300 mg/25 mg ha prodotto riduzioni della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 16,78/10,7 mmHg, valori che sono risultati significativamente superiori a quelli ottenuti con idroclorotiazide 25 mg in monoterapia.

In un altro studio clinico sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di Sprimeo HCT anche in 489 pazienti ipertesi obesi che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con idroclorotiazide 25 mg (pressione arteriosa sistolica/diastolica basale 149,4/96,8 mmHg). In questa popolazione difficile da trattare, Sprimeo HCT ha prodotto una riduzione della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) di 15,8/11,9 mmHg rispetto alla riduzione di 15,4/11,3 mmHg ottenuta con irbesartan/idroclorotiazide, di 13,6/10,3 mmHg ottenuta con amlodipina/idroclorotiazide e di 8,6/7,9 mmHg ottenuta con idroclorotiazide in monoterapia, con un profilo di sicurezza paragonabile a quello dell'idroclorotiazide in monoterapia.

In uno studio su 183 pazienti randomizzati con ipertensione grave (pressione arteriosa diastolica media misurata in posizione seduta ≥ 105 e < 120 mmHg), il regime di trattamento con aliskiren e l'aggiunta opzionale di idroclorotiazide 25 mg si è mostrato sicuro ed efficace nel ridurre la pressione arteriosa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Aliskiren

Assorbimento

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la C_{max} dell'85% e l'AUC del 70%. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di Aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

Metabolismo ed eliminazione

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (recupero della dose orale radioattiva = 91%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

Linearità

L'esposizione ad aliskiren aumenta poco più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della C_{max} . I meccanismi responsabili della deviazione dalla proporzionalità della dose non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} circa 2 ore). Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose.

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente è 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), prevalentemente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori ai livelli plasmatici.

Metabolismo ed eliminazione

L'idroclorotiazide è eliminata principalmente come composto immodificato. L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è escreta come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

Aliskiren/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale delle compresse di Sprimeo HCT, la concentrazione plasmatica di picco è raggiunta in media entro 1 ora per aliskiren e 2,5 ore per idroclorotiazide.

La percentuale e l'estensione dell'assorbimento di Sprimeo HCT sono equivalenti alla biodisponibilità di aliskiren e di idroclorotiazide somministrati come singola monoterapia. Si sono osservati effetti del cibo paragonabili per Sprimeo HCT e per le singole monoterapie.

Caratteristiche dei pazienti

Sprimeo HCT, somministrato una volta al giorno, è un efficace trattamento antipertensivo in pazienti adulti, indipendentemente dal sesso, età, indice di massa corporea ed etnia.

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata modificata in modo significativo nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Di conseguenza non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Sprimeo HCT nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono disponibili dati su pazienti con insufficienza epatica grave trattati con Sprimeo HCT. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con insufficienza renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC. Sprimeo HCT è controindicato nei pazienti con anuria o insufficienza renale grave ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e l'uso concomitante di Sprimeo HCT con gli ARB o gli ACEI è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della C_{max} inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Sprimeo HCT nei pazienti anziani. Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di *Safety Pharmacology* con aliskiren non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren. Non è stato riscontrato potenziale carcinogeno per aliskiren in uno studio di 2 anni nel ratto e in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1.500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi potenziale mutageno, di tossicità embriofetale o di teratogenicità. Nel ratto non sono stati influenzati la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale.

Le valutazioni precliniche per supportare la somministrazione di idroclorotiazide nell'uomo comprendono saggi di genotossicità *in vitro* e studi di tossicità riproduttiva e di carcinogenicità nei roditori. Per l'idroclorotiazide sono disponibili approfonditi dati clinici che sono riportati nei relativi paragrafi.

Le evidenze osservate negli studi di tossicità a 2 e a 13 settimane sono risultate consistenti con quelle osservate in precedenza per aliskiren o idroclorotiazide in monoterapia. Non sono state osservate nuove evidenze inattese rilevanti per l'uso nell'uomo. Nello studio di tossicità a 13 settimane nel ratto si è osservato un aumento della vacuolazione cellulare della zona glomerulosa nella ghiandola surrenale. L'evidenza è stata osservata in animali trattati con idroclorotiazide ma non negli animali in trattamento con solo aliskiren o con il veicolo. Non vi sono prove di un potenziamento di questa evidenza con l'associazione fissa di aliskiren/idroclorotiazide in quanto risulta apparire solo con un grado minimo di gravità in tutti gli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Lattosio monoidrato
Amido di frumento
Povidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Talco

Rivestimento:

Talco
Ipromellosa
Macrogol
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters di PA/Alu/PVC – Alu:

Confezioni singole contenenti 7, 14, 28, 30, 50 o 56 compresse.

Confezioni multiple contenenti 90, 98 o 280 compresse.

Blisters di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) – Alu:

Confezioni singole contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 compresse.

Confezioni singole (blister divisibile per dose unitaria) contenenti 56 x 1 compresse.

Confezioni multiple contenenti 280 compresse.

Confezioni multiple (blister divisibile per dose unitaria) contenenti 98 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/061-080

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23.06.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan*, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali.

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **OBBLIGO DI ESEGUIRE MISURE POST-AUTORIZZATIVE**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve eseguire, entro il termine stabilito, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Il titolare deve presentare i risultati ed il rapporto finali della fase di trattamento attivo dello studio ALTITUDE quando disponibili.	31 Luglio 2012
Il titolare deve presentare un Piano di gestione del rischio (RMP) aggiornato che descriva adeguatamente tutte le problematiche di sicurezza, le attività di farmacovigilanza e gli interventi programmati al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi.	Entro un mese dalla Decisione della Commissione

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PIEGHEVOLE PER CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE BLISTERS DI PVC/PCTFE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/010	7 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/011	14 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/012	28 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/013	30 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/014	50 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/015	56 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/016	56 compresse rivestite con film (56x1; blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/11/683/017	90 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/018	98 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PIEGHEVOLE PER CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE BLISTERS DI PA/ALU/PVC

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/001	7 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/002	14 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/003	28 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/004	30 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/005	50 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/006	56 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

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

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONI MULTIPLE (SENZA BLUE BOX)
CONTENENTI BLISTERS DI PVC/PCTFE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
49 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/020	280 compresse rivestite con film (20x14)
EU/1/11/683/019	98 compresse rivestite con film (2x49; blister divisibile per dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONI MULTIPLE (SENZA BLUE BOX)
CONTENENTI BLISTERS DI PA/ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
30 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 3 scatole, contenenti ciascuna 30 compresse.
49 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/009	280 compresse rivestite con film (20x14)
EU/1/11/683/007	90 compresse rivestite con film (3x30)
EU/1/11/683/008	98 compresse rivestite con film (2x49)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONI MULTIPLE (CON BLUE BOX) CONTENENTE BLISTERS DI PVC/PCTFE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

98 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.
280 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/019	98 compresse rivestite con film (2x49; blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/11/683/020	280 compresse rivestite con film (20x14)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONI MULTIPLE (CON BLUE BOX) CONTENENTI BLISTERS DI PA/ALU/PVC

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

98 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.
280 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
90 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 3 scatole, contenenti ciascuna 30 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/008	98 compresse rivestite con film (2x49)
EU/1/11/683/009	280 compresse rivestite con film (20x14)
EU/1/11/683/007	90 compresse rivestite con film (3x30)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PIEGHEVOLE PER CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE BLISTERS DI PVC/PCTFE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/030	7 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/031	14 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/032	28 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/033	30 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/034	50 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/035	56 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/036	56 compresse rivestite con film (56x1; blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/11/683/037	90 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/038	98 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PIEGHEVOLE PER CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE BLISTERS DI PA/ALU/PVC

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/021	7 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/022	14 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/023	28 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/024	30 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/025	50 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/026	56 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

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

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONI MULTIPLE (SENZA BLUE BOX)
CONTENENTI BLISTERS DI PVC/PCTFE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
49 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/040	280 compresse rivestite con film (20x14)
EU/1/11/683/039	98 compresse rivestite con film (2x49; blister divisibile per dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONI MULTIPLE (SENZA BLUE BOX)
CONTENENTI BLISTERS DI PA/ALU/PVC**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
30 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 3 scatole, contenenti ciascuna 30 compresse.
49 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/029	280 compresse rivestite con film (20x14)
EU/1/11/683/027	90 compresse rivestite con film (3x30)
EU/1/11/683/028	98 compresse rivestite con film (2x49)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONI MULTIPLE (CON BLUE BOX) CONTENENTE BLISTERS DI PVC/PCTFE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

98 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.
280 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/039	98 compresse rivestite con film (2x49; blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/11/683/040	280 compresse rivestite con film (20x14)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONI MULTIPLE (CON BLUE BOX) CONTENENTI BLISTERS DI PA/ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

98 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.
280 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
90 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 3 scatole, contenenti ciascuna 30 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/028	98 compresse rivestite con film (2x49)
EU/1/11/683/029	280 compresse rivestite con film (20x14)
EU/1/11/683/027	90 compresse rivestite con film (3x30)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PIEGHEVOLE PER CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE BLISTERS DI PVC/PCTFE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/050	7 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/051	14 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/052	28 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/053	30 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/054	50 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/055	56 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/056	56 compresse rivestite con film (56x1; blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/11/683/057	90 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/058	98 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PIEGHEVOLE PER CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE BLISTERS DI PA/ALU/PVC

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/041	7 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/042	14 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/043	28 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/044	30 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/045	50 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/046	56 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

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

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONI MULTIPLE (SENZA BLUE BOX)
CONTENENTI BLISTERS DI PVC/PCTFE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
49 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/060	280 compresse rivestite con film (20x14)
EU/1/11/683/059	98 compresse rivestite con film (2x49; blister divisibile per dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONI MULTIPLE (SENZA BLUE BOX)
CONTENENTI BLISTERS DI PA/ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
30 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 3 scatole, contenenti ciascuna 30 compresse.
49 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/049	280 compresse rivestite con film (20x14)
EU/1/11/683/047	90 compresse rivestite con film (3x30)
EU/1/11/683/048	98 compresse rivestite con film (2x49)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONI MULTIPLE (CON BLUE BOX) CONTENENTE BLISTERS DI PVC/PCTFE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

98 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.
280 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/059	98 compresse rivestite con film (2x49; blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/11/683/060	280 compresse rivestite con film (20x14)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONI MULTIPLE (CON BLUE BOX) CONTENENTI BLISTERS DI PA/ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

98 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.
280 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
90 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 3 scatole, contenenti ciascuna 30 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/048	98 compresse rivestite con film (2x49)
EU/1/11/683/049	280 compresse rivestite con film (20x14)
EU/1/11/683/047	90 compresse rivestite con film (3x30)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PIEGHEVOLE PER CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE BLISTERS DI PVC/PCTFE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/070	7 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/071	14 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/072	28 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/073	30 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/074	50 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/075	56 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/076	56 compresse rivestite con film (56x1; blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/11/683/077	90 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/078	98 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PIEGHEVOLE PER CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE BLISTERS DI PA/ALU/PVC

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/061	7 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/062	14 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/063	28 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/064	30 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/065	50 compresse rivestite con film
EU/1/11/683/066	56 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

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

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONI MULTIPLE (SENZA BLUE BOX)
CONTENENTI BLISTERS DI PVC/PCTFE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
49 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/080	280 compresse rivestite con film (20x14)
EU/1/11/683/079	98 compresse rivestite con film (2x49; blister divisibile per dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONI MULTIPLE (SENZA BLUE BOX)
CONTENENTI BLISTERS DI PA/ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
30 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 3 scatole, contenenti ciascuna 30 compresse.
49 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/069	280 compresse rivestite con film (20x14)
EU/1/11/683/067	90 compresse rivestite con film (3x30)
EU/1/11/683/068	98 compresse rivestite con film (2x49)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONI MULTIPLE (CON BLUE BOX) CONTENENTE BLISTERS DI PVC/PCTFE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

98 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.
280 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/079	98 compresse rivestite con film (2x49; blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/11/683/080	280 compresse rivestite con film (20x14)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONI MULTIPLE (CON BLUE BOX) CONTENENTI BLISTERS DI PA/ALU/PVC

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e amido di frumento.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

98 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.
280 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
90 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 3 scatole, contenenti ciascuna 30 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/683/068	98 compresse rivestite con film (2x49)
EU/1/11/683/069	280 compresse rivestite con film (20x14)
EU/1/11/683/067	90 compresse rivestite con film (3x30)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Sprimeo HCT 150 mg/25 mg compresse rivestite con film
Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Sprimeo HCT 300 mg/25 mg compresse rivestite con film
Aliskiren/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Sprimeo HCT e a che cosa serve
2. Prima di prendere Sprimeo HCT
3. Come prendere Sprimeo HCT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sprimeo HCT
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È SPRIMEO HCT E A CHE COSA SERVE

Le compresse di Sprimeo HCT contengono due principi attivi denominati aliskiren e idroclorotiazide. Entrambe le sostanze aiutano a controllare la pressione del sangue elevata (ipertensione).

Aliskiren è una sostanza che appartiene ad una nuova classe di medicinali chiamati inibitori della renina. Questi riducono la quantità di angiotensina II prodotta dall'organismo. L'angiotensina II provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione. La riduzione della quantità di angiotensina II consente ai vasi sanguigni di rilassarsi con riduzione della pressione del sangue.

L'idroclorotiazide appartiene ad una classe di medicinali denominati diuretici tiazidici. L'idroclorotiazide aumenta il volume delle urine determinando anche una riduzione della pressione del sangue.

Una pressione del sangue elevata aumenta il carico di lavoro del cuore e delle arterie. Se questa condizione continua per molto tempo, può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può causare ictus, insufficienza cardiaca, attacco cardiaco o insufficienza renale. La riduzione della pressione del sangue a livelli normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.

Sprimeo HCT è utilizzato per il trattamento della pressione del sangue elevata.

2. PRIMA DI PRENDERE SPRIMEO HCT

Non prenda Sprimeo HCT

- se è allergico (ipersensibile) ad aliskiren o a idroclorotiazide, ai derivati della sulfonamide (medicinali usati per il trattamento di infezioni del torace o urinarie) o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Sprimeo HCT. Se pensa di poter essere allergico, non prenda Sprimeo HCT e chiedi consiglio al medico.
- se ha manifestato le seguenti forme di angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua):
 - angioedema quando prendeva aliskiren.
 - angioedema ereditario.
 - angioedema senza alcuna causa nota.
- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (E' meglio evitare di prendere Sprimeo HCT anche nella fase iniziale della gravidanza – vedere il paragrafo Gravidanza).
- se è tra il terzo e nono mese di gravidanza.
- se soffre di gravi problemi al fegato o al rene.
- se non è in grado di urinare (anuria).
- se i livelli di potassio o di sodio nel sangue sono troppo bassi nonostante il trattamento.
- se il livello di calcio nel sangue è troppo alto nonostante il trattamento.
- se ha la gotta (cristalli di acido urico nelle articolazioni).
- se sta prendendo ciclosporina (un medicinale utilizzato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica), itraconazolo (un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine) o chinidina (un medicinale utilizzato per correggere il ritmo cardiaco).
- se ha il diabete mellito o una alterazione della funzione dei reni ed è in trattamento con una delle seguenti classi di medicinali usate per trattare la pressione del sangue alta:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.oppure
 - un "bloccante del recettore dell'angiotensina 2" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, non prenda Sprimeo HCT e informi il medico.

Faccia particolare attenzione con Sprimeo HCT

- se la funzione dei suoi reni è alterata, il medico valuterà attentamente se Sprimeo HCT è adatto a lei e potrebbe volerla monitorare attentamente.
- se è stato sottoposto a trapianto di rene.
- se soffre di problemi epatici.
- se soffre di problemi cardiaci.
- se manifesta angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua). Se ciò accade, interrompa l'assunzione di Sprimeo HCT e si rivolga al medico.
- se è diabetico (alti livelli di zucchero nel sangue).
- se ha alti livelli di colesterolo o trigliceridi nel sangue.
- se soffre di una malattia chiamata lupus eritematoso (anche chiamata "lupus" o "LES").
- se soffre di allergia o asma.
- se sta prendendo una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta:
 - un "inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina" come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.oppure
 - un "bloccante del recettore dell'angiotensina 2" come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.

- se sta seguendo una dieta povera di sali.
- se ha segni o sintomi come sete eccessiva, bocca secca, debolezza generalizzata, sonnolenza, dolore muscolare o crampi, nausea, vomito o battito cardiaco anormalmente veloce che possono segnalare un effetto eccessivo dell'idroclorotiazide (contenuta in Sprimeo HCT).
- se ha reazioni cutanee dopo esposizione al sole (ad es. una eruzione cutanea).
- se ha una diminuzione della vista o dolore agli occhi. Questi potrebbero essere i sintomi di un aumento della pressione oculare e possono verificarsi entro ore o settimane dall'assunzione di Sprimeo HCT. Se non trattati, possono portare a un danno permanente alla vista.

Informi il medico se una di queste condizioni la riguarda.

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Sprimeo HCT non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo Gravidanza).

L'uso di Sprimeo HCT non è raccomandato in bambini e adolescenti fino a 18 anni.

Assunzione di Sprimeo HCT con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

E' particolarmente importante che informi il medico se sta prendendo i seguenti medicinali:

- litio (un medicinale utilizzato per il trattamento di alcuni tipi di depressione).
- medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, medicinali risparmiatori di potassio e eparina.
- medicinali che possono ridurre la quantità di potassio nel sangue, come diuretici (comprese per urinare), corticosteroidi, lassativi, carbenoxolone, amfotericina o penicillina G.
- medicinali che possono indurre "torsione di punta" (battito cardiaco irregolare), come antiaritmici (medicinali utilizzati per il trattamento di problemi cardiaci) e alcuni antipsicotici.
- medicinali che possono ridurre la quantità di sodio nel sangue, come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici (carbamazepina).
- antidolorifici come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (inibitori della Cox-2).
- medicinali usati per ridurre la pressione del sangue, incluso metildopa.
- medicinali usati per aumentare la pressione del sangue, come noradrenalina o adrenalina.
- digossina o altri glicosidi della digitale (medicinali usati per il trattamento di problemi cardiaci).
- vitamina D e sali di calcio.
- medicinali usati per il trattamento del diabete (agenti orali come metformina o insuline).
- medicinali che possono aumentare i livelli di zucchero nel sangue, come beta bloccanti e diazossido.
- medicinali utilizzati per il trattamento della gotta, come allopurinolo.
- agenti anticolinergici (medicinali usati per il trattamento di diversi disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica, asma, mal di moto, spasmi muscolari, malattia di Parkinson e come supporto all'anestesia).
- amantadina (un medicinale usato per trattare la malattia di Parkinson, anche utilizzato per il trattamento o la prevenzione di certe malattie causate da virus).
- colestiramina, colestipolo o altre resine (sostanze usate principalmente per il trattamento di alti livelli di lipidi nel sangue).
- medicinali citotossici (usati per il trattamento del cancro), come metotrexato o ciclofosfamide.
- rilassanti muscolari (medicinali per rilassare i muscoli utilizzati durante interventi operatori).
- alcool, sonniferi e anestetici (medicinali che permettono ai pazienti di sottoporsi a chirurgia e altre procedure).
- mezzi di contrasto iodati (agenti usati per gli esami ad immagini).
- medicinali per l'artrite.

Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali può essere necessario che il medico modifichi la dose e/o prenda altre precauzioni:

- furosemide, un medicinale che appartiene alla classe dei diuretici, usato per aumentare la quantità di urina prodotta.
- alcuni medicinali usati per il trattamento delle infezioni, come ad esempio ketoconazolo.
- verapamil, un medicinale utilizzato per ridurre la pressione del sangue, per correggere il ritmo cardiaco o per trattare l'angina pectoris.

Assunzione di Sprimeo HCT con cibi e bevande

Deve prendere Sprimeo HCT con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere Sprimeo HCT insieme con succo di pompelmo.

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Sprimeo HCT prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Sprimeo HCT. Sprimeo HCT non è raccomandato durante la gravidanza, e non deve essere assunto quando si è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se usato dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Sprimeo HCT non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Come con molti altri medicinali usati per il trattamento della pressione del sangue elevata, può avvertire sensazione di capogiri. Se prova questo sintomo, non guidi o usi strumenti o macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Sprimeo HCT

Sprimeo HCT contiene lattosio (zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Sprimeo HCT contiene amido di frumento. Questo medicinale può essere dato a persone affette da morbo celiaco. Le persone con allergia al frumento (diversa dal morbo celiaco) non devono prendere questo medicinale.

3. COME PRENDERE SPRIMEO HCT

Prenda sempre Sprimeo HCT seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale di Sprimeo HCT è una compressa una volta al giorno. Deglutisca la compressa intera con un po' d'acqua. Deve prendere Sprimeo HCT con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere Sprimeo HCT insieme con succo di pompelmo. Durante il trattamento, il medico può aggiustare la dose in funzione di come risponde la pressione del sangue.

Sprimeo HCT può esserle stato prescritto in quanto il precedente trattamento non riduceva abbastanza la pressione del sangue. In questo caso, sarà informato dal medico come passare da quel trattamento a Sprimeo HCT.

Se prende più Sprimeo HCT di quanto deve

Se ha inavvertitamente preso troppe compresse di Sprimeo HCT, informi immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

Se dimentica di prendere Sprimeo HCT

Se dimentica di prendere una dose di questo medicinale, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Tuttavia, se è quasi l'ora della sua dose successiva, può semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. **Non prenda** una dose doppia (due compresse insieme) per compensare la dimenticanza della compressa.

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale, anche se si sente bene (a meno che non glielo dica il medico).

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni abbastanza normali. Per ottenere i migliori risultati e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal suo medico. Mantenga i suoi appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Sprimeo HCT, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Sprimeo HCT può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista. Può aver bisogno di interrompere Sprimeo HCT.

Effetti secondari segnalati in studi clinici per i pazienti trattati con Sprimeo HCT sono stati:
Comune (riguardano meno di 1 paziente su 10):

- diarrea.

Come per qualsiasi combinazione di due principi attivi, non si possono escludere effetti indesiderati associati a ciascun singolo componente.

Aliskiren:

Comune (riguardano meno di 1 paziente su 10):

- diarrea.
- dolore alle articolazioni (artralgia).
- alti livelli di potassio nel sangue.
- capogiri.

Non comune (riguardano meno di 1 paziente su 100):

- eruzioni cutanee (possono anche essere un segno di reazioni allergiche o di angioedema – vedere effetti indesiderati riportati di seguito dopo “Raro”).
- problemi renali incluso insufficienza renale acuta (grave diminuzione della quantità di urina).
- gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi (edema periferico).
- gravi reazioni cutanee (necrolisi epidermica tossica e/o reazioni della mucosa orale – arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre).
- bassa pressione del sangue.

Raro (riguardano meno di 1 paziente su 1.000):

- reazioni allergiche (ipersensibilità) e angioedema (i cui sintomi possono comprendere difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri).
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue.

Idroclorotiazide:

Molto comune (riguardano più di 1 paziente su 10):

- bassi livelli di potassio nel sangue.
- aumento dei lipidi nel sangue.

Comune: (riguardano meno di 1 paziente su 10):

- alti livelli di acido urico nel sangue.
- bassi livelli di magnesio nel sangue.
- bassi livelli di sodio nel sangue.
- capogiri, svenimento quando ci si alza.
- appetito ridotto.
- nausea e vomito.
- Eruzione cutanea pruriginosa e altri tipi di eruzioni cutanee.
- incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione.

Raro (riguardano meno di 1 paziente su 1.000):

- bassi livelli di piastrine (talvolta con sanguinamento o lividi sotto pelle).
- alti livelli di calcio nel sangue.
- alti livelli di zucchero nel sangue.
- peggioramento dello stato metabolico diabetico.
- umore triste (depressione).
- disturbi del sonno.
- capogiri.
- mal di testa.
- formicolio o intorpidimento.
- disturbi della vista.
- battito cardiaco irregolare.
- fastidio addominale.
- stitichezza.
- diarrea.
- disturbi al fegato che possono comparire insieme a pelle e occhi gialli.
- aumento della sensibilità della pelle al sole.
- zucchero nelle urine.

Molto raro (riguardano meno di 1 paziente su 10.000):

- febbre, mal di gola o ulcerazioni alla bocca, infezioni più frequenti (mancanza o bassi livelli di globuli bianchi).
- pallore, stanchezza, mancanza di respiro, urine di colore scuro (anemia emolitica).
- eruzione cutanea, prurito, formicolio, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiri (reazioni di ipersensibilità).
- confusione, stanchezza, contrazioni muscolari e spasmi, respiro veloce (alcalosi ipocloremica).
- difficoltà a respirare con febbre, tosse, sibili respiratori, mancanza di respiro (distress respiratorio comprendente polmonite e edema polmonare).
- grave dolore alla parte superiore dello stomaco (pancreatite).
- eruzione cutanea del volto, dolore articolare, disturbi muscolari, febbre (lupus eritematoso).
- infiammazione dei vasi sanguigni con sintomi come eruzione cutanea, macchie rosso-porpora, febbre (vasculite).
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (necrolisi epidermica tossica).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- debolezza.
- lividi e frequenti infezioni (anemia aplastica).
- diminuzione della vista o dolore agli occhi a causa di pressione alta (segni possibili di glaucoma acuto ad angolo chiuso).
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (eritema multiforme).
- spasmo muscolare.
- grave diminuzione della quantità di urine (segni possibili di disturbi renali o di insufficienza renale), debolezza (astenia).
- febbre.

5. COME CONSERVARE SPRIMEO HCT

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Sprimeo HCT dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Sprimeo HCT

- Ogni compressa rivestita con film da 150 mg/12,5 mg di Sprimeo HCT contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide. Gli eccipienti sono: cellulosa microcristallina, crospovidone, lattosio monoidrato, amido di frumento, povidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra, talco, ipromellosa, macrogol, titanio diossido (E171).
- Ogni compressa rivestita con film da 150 mg/25 mg di Sprimeo HCT contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide. Gli eccipienti sono: cellulosa microcristallina, crospovidone, lattosio monoidrato, amido di frumento, povidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra, talco, ipromellosa, macrogol, titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172).
- Ogni compressa rivestita con film da 300 mg/12,5 mg di Sprimeo HCT contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide. Gli eccipienti sono: cellulosa microcristallina, crospovidone, lattosio monoidrato, amido di frumento, povidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra, talco, ipromellosa, macrogol, titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido nero (E172).
- Ogni compressa rivestita con film da 300 mg/25 mg di Sprimeo HCT contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide. Gli eccipienti sono: cellulosa microcristallina, crospovidone, lattosio monoidrato, amido di frumento, povidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra, talco, ipromellosa, macrogol, titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Sprimeo HCT e contenuto della confezione

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film di colore bianco, ovali con impresso "LCI" su un lato e "NVR" sull'altro.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film di colore giallo pallido, ovali con impresso "CLL" su un lato e "NVR" sull'altro.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film di colore bianco violaceo, ovali con impresso "CVI" su un lato e "NVR" sull'altro.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film di colore giallo chiaro, ovali con impresso "CVV" su un lato e "NVR" sull'altro.

Sprimeo HCT è disponibile in confezioni contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, o 98 compresse.

Le confezioni contenenti 90 (3x30), 98 (2x49) o 280 (20x14) compresse sono confezioni multiple.

Non tutte le confezioni o i dosaggi possono essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Regno Unito

Produttore

Novartis Farma S.p.A.

Via Provinciale Schito 131

I-80058 Torre Annunziata/NA

Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH

Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.

Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma

Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS

Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali. <http://www.ema.europa.eu>