

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

Pagalbinės medžiagos: vienoje tabletėje yra 25 mg laktozės monohidrato ir 24,5 mg kviečių krakmolo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Baltos spalvos, abipus išgaubta, ovali plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „LCT“, o kitoje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų pacientų pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Primeo HCT skiriama pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik aliskirenu arba hidrochlorotiazidu, reguliuojamas nepakankamai.

Primeo HCT skiriama pacientams vietoje aliskireno ir hidrochlorotiazido, kai kraujospūdis reguliuojamas pakankamai šių veikliųjų medžiagų vartojant kartu tokiomis pačiomis dozėmis kaip sudėtiniame vaistiniame preparate.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rekomenduojama Primeo HCT dozė yra viena tabletė per parą. Primeo HCT reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Kartu su Primeo HCT negalima vartoti greipfrutų sulčių.

Antihipertenzinis poveikis dažniausiai pasireiškia per vieną savaitę, o stipriausias poveikis paprastai stebimas per 4 savaites.

Dozavimas pacientams, kurių kraujospūdis, gydant aliskireno arba hidrochlorotiazido monoterapija, reguliuojamas nepakankamai

Prieš pradėdant gydymą sudėtiniu vaistiniu preparatu, gali būti rekomenduojama individualiai titruoti kiekvienos iš aktyviųjų medžiagų dozę. Kai kliniškai tinkama, vietoje monoterapijos galima iš karto skirti gydymą sudėtiniu vaistiniu preparatu.

Sprimeo HCT 150 mg /12,5 mg gali būti skiriama pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik 150 mg aliskireno arba 12,5 mg hidrochlorotiazido, reguliuojamas nepakankamai.

Jei po 2-4 gydymo savaitių kraujospūdis nesureguliuojamas, vaisto dozę galima koreguoti iki didžiausios Sprimeo HCT 300 mg/25 mg per parą dozės. Dozavimas turi būti individualus ir koreguojamas atsižvelgiant į klinikinį paciento atsaką.

Dozavimas skiriant vietoje atskirai vartojamo aliskireno ir hidrochlorotiazido

Dėl patogumo pacientams vietoje atskirų aliskireno ir hidrochlorotiazido preparatų galima skirti fiksuotos sudėties Sprimeo HCT tablete, kurioje yra tokios pačios veikliųjų medžiagų dozės.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra anurija (žr. 4.3 skyrių), bei tiems, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) < 30 ml/min/1,73 m²). Negalima vartoti Sprimeo HCT kartu su angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB) arba su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais ar pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Sprimeo HCT draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų)

Rekomenduojama pradinė aliskireno dozė senyviems pacientams yra 150 mg. Daugeliui senyvų pacientų padidinus dozę iki 300 mg, klinikai reikšmingo papildomo kraujospūdžio sumažėjimo nepastebėta.

Pediatriniams pacientams

Sprimeo HCT nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nėra (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių) arba kitiems sulfamidų dariniams.
- Anksčiau pasireiskusi angioneurozinė edema vartojant aliskireno.
- Paveldėta ar idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).
- Anurija.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai GFG < 30 ml/min/1,73 m²).
- Refrakterinė hipokalemija, hiponatremija, hiperkalcemija ir simptominė hiperurikemija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Kartu vartoti aliskireno su ciklosporinu ir itrakonazolu, dviem labai stipriais P-glikoproteino inhibitoriais ir kitais stipriais P-glikoproteino inhibitoriais (pvz., kvinidinu), negalima (žr. 4.5 skyrių).
- Kartu vartoti aliskireno su ARB arba AKF inhibitoriais negalima sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.2, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Gauta pranešimų apie rizikos veiksnių turintiems pacientams pasireiškusių hipotenzijos, sinkopės, insulto, hiperkalemijos ir pakitusios inkstų funkcijos (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) atvejus, ypač vartojant RAAS veikiančių vaistinių preparatų derinių (žr. 5.1 skyrių). Todėl dėl pasireiškiančio dvigubo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo aliskireno nerekomenduojama vartoti kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB).

Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Aliskireno reikėtų atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra sunkus stazinis širdies nepakankamumas (III-IV funkcinės klasės pagal *NYHA* (Niujorko širdies asociacijos) klasifikaciją). Sprimeo HCT reikia atsargiai skirti širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, nes duomenų apie klinikinį veiksmingumą ir saugumą nepakanka.

Angioneurozinė edema

Gauta pranešimų, kad aliskirenu, kaip ir kitais renino bei angiotenzino sistemą veikiančiais preparatais, gydomiems pacientams pasireiškė angioneurozinė edema ar atsirado simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas).

Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistų, įskaitant RAAS blokatorius (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius), vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno vartojimo metu gali būti padidėjusi šio sutrikimo pasireiškimo rizika (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno reikia skirti atsargiai, o gydymo metu (ypatingai pradedant gydyti) šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Jei pasireiškia angioneurozinė edema, Sprimeo HCT vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklas, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, palaikančias atvirus kvėpavimo takus.

Pacientai, kuriems yra natrio ir (arba) skysčių stoka organizme

Pacientams, kuriems yra natrio ir (arba) skysčių stoka organizme, pavyzdžiui tiems, kurie vartoja dideles diuretikų dozes, pradėjus skirti gydymą Sprimeo HCT gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Sprimeo HCT reikia pradėti skirti tik koregavus bet kokią natrio ir (arba) skysčių stokos būklę.

Sprimeo

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydymą Sprimeo HCT reikia pradėti tik prieš tai koregavus hipokalemiją ir bet kokią kartu esančią hipomagnezemiją. Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hipokalemiją arba pasunkinti jau esančią hipokalemiją. Tiazidinių diuretikų reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra padidėjusio kalio netekimo būklių, pavyzdžiui, sergantiems druskų netekimo nefropatijomis ir prerrenaliniu (kardiogeniniu) inkstų funkcijos sutrikimu. Jeigu vartojant hidrochlorotiazido atsiranda hipokalemija, Sprimeo HCT vartojimą būtina nutraukti iki bus atstatytas pastovus kalio kiekis. Sprimeo Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokalemiją, tačiau kartu vartojamas aliskirenas gali ją mažinti. Hipokalemijos pasireiškimo rizika didesnė pacientams, kuriems yra kepenų cirozė ar gausi diurezė, kurie nepakankamai gauna elektrolitų su maistu arba kartu vartoja kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Priešingai, vaistui esant rinkoje, aliskireno vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusios kalio koncentracijos serume atveju, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai bei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su AKF arba ARB inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hiponatremiją ir hipochloreminę alkalozę arba pasunkinti jau esančią hiponatremiją. Pastebėta hiponatremijos, pasireiškiančios neurologiniais simptomais (pykinimu, progresuojančia dezorientacija, apatija), atveju. Gydymą hidrochlorotiazidu reikia pradėti tik prieš tai koregavus esančią hiponatremiją. Jeigu vartojant Sprimeo HCT pasireiškia sunki ar greitai išsivystanti hiponatremija, gydymą reikia nutraukti ir vaisto nevartoti, kol natrio kiekis kraujyje taps normaliu.

Nėra įrodymų, kad Sprimeo HCT mažina diuretikų sukeltą hiponatremijos pasireišimą arba apsaugo nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna lengvas, dažniausiai jo koreguoti nereikia.

Visų tiazidinių diuretikų vartojančių pacientų būklę reikia reguliariai stebėti dėl elektrolitų (ypač kalio, natrio ir magnio) pusiausvyros sutrikimo.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nenustatoma. Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenškia hiperkalcemija, Sprimeo HCT vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidinėmis diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Inkstų funkcijos sutrikimas ir inksto transplantacija

Tiazidiniai diuretikai lėtine inkstų liga sergantiems pacientams gali skatinti atsirasti azotemiją. Sprimeo HCT skiriant pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama reguliariai tirti elektrolitų (įskaitant kalio), kreatinino ir šlapimo rūgšties koncentracijas serume. Sprimeo Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar anurija (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dozės koreguoti nereikia. Sprimeo Sprimeo

Šiuo metu saugaus Sprimeo HCT vartojimo pacientams, kuriems neseniai persodintas inkstas, patirties nėra.

Aliskireno, kaip ir kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga, cukrinis diabetas arba inkstų liga. Aliskireno negalima vartoti kartu su AKF inhibitoriais arba ARB pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Vaistui patekus į rinką, aliskirenu gydomiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pasireiškė ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atveju. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, tiazidų reikia skirti atsargiai, kadangi ir nedideli skysčių bei elektrolitų pusiausvyros pokyčiai gali skatinti hepatinės komos išsivystymą. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie Sprimeo HCT vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Klinikinės pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymo Sprimeo HCT patirties nėra.

Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai

300 mg aliskireno skiriant kartu su 200 mg ketokonazolo ar 240 mg verapamilio, aliskireno AUC padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais, tokiais kaip ketokonazolas ar verapamilis (žr. 4.5 skyrių).

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, šio vaistinio preparato, kaip ir kitų kraujagyslių plečiamųjų vaistų, reikia skirti itin atsargiai.

Inkstų arterijos stenozė ir renovaskulinė hipertenzija

Apie Sprimeo HCT skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuojamųjų klinikinių duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais preparatais, yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūmų inkstų nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Sisteminė raudonoji vilkligė

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo sukeltus raudonosios vilkligės paūmėjimo ar suaktyvėjimo atvejus.

Poveikis medžiagų apykaitai ir endokrinei sistemai

Tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo metu gali pakisti gliukozės toleravimas ir padidėti cholesterolio, trigliceridų ir šlapimo rūgšties kiekis serume. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams gali reikėti keisti insulino ar geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių preparatų dozę. Sprimeo Sprimeo HCT kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu (žr. 4.3 skyrių).

Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra simptominė hiperurikemija (žr. 4.3 skyrių). Vartojant hidrochlorotiazido, mažėja šlapimo rūgšties klirensas ir dėl to gali padidėti šlapimo rūgšties kiekis serume bei atsirasti ar pasunkėti hiperurikemija, taip pat gali pasireikšti podagra į tai linkusiems pacientams.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais nežymiai padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenškia hiperkalcemija, Sprimeo HCT vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidiniais diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Padidėjęs jautrumas šviesai

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų vartojantiems pacientams atsiradusius padidėjusio jautrumo šviesai atvejus (žr. 4.8 skyrių). Jeigu gydymo Sprimeo HCT metu atsiranda padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, gydymą rekomenduojama nutraukti. Jeigu gydymas diuretikais privalo būti atnaujinamas, rekomenduojama nuo saulės arba dirbtinių ultravioletinių A (UVA) spindulių saugoti atviras vietas.

Ūminė uždarojo kampo glaukoma

Sulfamidų darinio hidrochlorotiazido vartojimas buvo susijęs su idiosinkrazinės reakcijos pasireiškimu ir dėl to atsiradusia ūmine praeinančia miopija ir ūmine uždarojo kampo glaukoma. Jų simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsirasdavo po kelių valandų ar net po savaitių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma uždarojo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti hidrochlorotiazido vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarojo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusi alergija sulfamidui ar penicilinui.

Bendrasis poveikis

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Sprimeo HCT reikia nutraukti.

Kaip ir vartojant bet kurių antihipertenzinių preparatų, išemine kardiopatija ar išemine širdies ir kraujagyslių liga sergančius pacientus dėl per didelio kraujospūdžio sumažėjimo gali ištikti miokardo infarktas ar insultas.

Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo hidrochlorotiazidui reakcija, bet didesnis pavojus gresia pacientams, sergantiems alergija ir astma.

Pagalbinės medžiagos

Sprimeo HCT sudėtyje yra laktozės. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Sprimeo HCT sudėtyje yra kviečių krakmolo. Tinka sergantiems celiakija. Šio vaisto negalima vartoti kviečiams alergiškiems pacientams (ši liga skiriasi nuo celiakijos).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Informacija apie Sprimeo HCT sąveiką

Kalio koncentracija serume keičiantys vaistiniai preparatai. Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažinamąjį poveikį kompensuoja kalį organizme sulaikantis aliskirenas. Tačiau hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažinamąjį poveikį serume gali stiprinti kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliantys hipokalemiją (pvz., kiti kalio išskyrimą didinantys diuretikai, kortikosteroidai, vidurių laisvinamieji preparatai, adrenokortikotropinis hormonas (AKTH), amfotericinas, karbenoksolonas, penicilinas G, salicilo rūgšties dariniai). Priešingai, vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliumi, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme. Jei Sprimeo HCT skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais preparatais), rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), pvz., selektyvūs ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitoriai, acetilsalicilo rūgštis bei neselektyvūs NVNU: NVNU gali mažinti aliskireno, kaip ir kitų renino bei angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, antihipertenzinį poveikį. NVNU gali mažinti hidrochlorotiazido diuretinį ir antihipertenzinį poveikį.

Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviems pacientams), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas ir hidrochlorotiazidas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo pasireiškimą (pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl Sprimeo HCT kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams.

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai: Sprimeo HCT kraujospūdžio mažinamasis poveikis gali sustiprėti, kai jo skiriama kartu su kitais antihipertenziniais preparatais.

Papildoma informacija apie aliskireno sąveiką su kitais vaistiniais preparatais

Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Klinikinių farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama aliskireno sąveika su šiais preparatais: acenokumaroliu, atenoliu, celekoksibu, fenofibratu, pioglitazonu, alopurinoliu, izosorbido-5-mononitratu, digoksinu, metforminu, amlodipinu, atorvastatinu, cimetidinu ir hidrochlorotiazidu. Kliniškai reikšmingos sąveikos nenustatyta. Todėl aliskireno ar šių kartu vartojamų vaistinių preparatų dozių koreguoti nereikia.

Su P-glikoproteinu susijusi vaistų sąveika. Iki klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad rifampicinas, kuris yra P-gp induktorius, sumažino aliskireno biologinį prieinamumą apytiksliai iki 50 %. Kiti P-gp induktoriai (jonazolės preparatai) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios vaistų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

Stiprūs P-gp inhibitoriai. Vaistų vienkartinių dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) C_{\max} maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Sveikiems savanoriams itrakonazolas (100 mg) didina aliskireno (150 mg) AUC ir C_{\max} atitinkamai 6,5 karto ir 5,8 karto. Todėl aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai. Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg) ar verapamilium (240 mg), aliskireno (AUC) padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Skiriant kartu su ketokonazolu ar verapamilium, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t.y. dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su tulžimi. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu, verapamilium ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amiodaronu).

P-gp substratai arba silpni inhibitoriai. Reikšmingos sąveikos su atenoliu, digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pastoviai aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir C_{max} padidėjo 50 %.

Organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. *Organic anion transporting polypeptide – OATP*) *inhibitoriai:* Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskirenas gali būti organinių anijonų pernašos polipeptidų substratu. Todėl yra tikimybė, kad gali pasireikšti kartu vartojamų OATP inhibitorių ir aliskireno sąveika (žr. informaciją apie sąveiką su greipfrutų sultimis).

Greipfrutų sultys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su aliskirenu, sumažėjo pastarojo AUC ir C_{max} rodmenys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo 61 %, o vartojant kartu su 300 mg aliskireno – 38 %. Tikėtina, kad šis sumažėjimas pasireiškia dėl greipfrutų sulčių sukeliama aliskireno rezorbcijos slopinimo virškinimo trakte, veikiant per organinių anijonų pernašos polipeptidą. Kadangi yra padidėjusi neveiksmingo gydymo rizika, greipfrutų sulčių negalima vartoti kartu su Spriemo HCT.

Furozemidas. Aliskireno paskyrus kartu su furozemidu, pastarojo AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 28 % ir 49 %. Todėl pradedant skirti furozemidą ar keičiant jo dozę, rekomenduojama stebėti jo poveikį, kad būtų išvengta galimo nepakankamo diurezinio poveikio, kai yra skysčių pertekliaus organizme būklės.

Varfarinas. Aliskireno poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

Sąveika su maistu. Daug riebalų turintis maistas ženkliai sumažina aliskireno absorbciją.

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką su kitais vaistiniais preparatais
Su tiazidinėmis diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti kartu vartojami vaistiniai preparatai.

Ličio preparatai: tiazidai mažina ličio inkstų klirenso, todėl vartojant hidrochlorotiazido gali būti didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė; ličio preparatų kartu su hidrochlorotiazidu vartoti nerekomenduojama; jei tokį derinį skirti būtina, patariama atidžiai sekti ličio koncentraciją kraujo serume.

Vaistiniai preparatai, galintys sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (torsades de pointes): dėl padidėjusios hipokalemijos pasireiškimo rizikos, hidrochlorotiazido reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (*torsades de pointes*), ypač kartu su Ia klasės ir III klasės antiaritminiais preparatais ir kai kuriais vaistiniais preparatais nuo psichozės.

Vaistiniai preparatai, keičiantys natrio koncentraciją serume: hiponatremiją sukeltantį diuretikų poveikį gali stiprinti kartu vartojami vaistiniai preparatai, pavyzdžiui, antidepresantai, preparatai nuo psichozės, preparatai nuo epilepsijos ir kiti. Reikia laikytis atsargumo priemonių, jeigu šių vaistinių preparatų skiriama ilgą laiką.

Kraujospūdį didinantys aminai (pvz., noradrenalinai, adrenalinas): hidrochlorotiazidas gali sumažinti organizmo atsaką į kraujospūdį didinančius aminos (pvz., noradrenaliną). Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma ir nepakankama, kad negalima būtų jų vartoti.

Digoksinas ar kiti rusmenės glikozidai: tiazido sukelta hipokalemija arba hipomagnezemija (kaip nepageidaujamas jų poveikis) gali skatinti atsirasti rusmenės glikozidų sukeltą širdies aritmiją.

Vitaminas D ir kalcio druskos: tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojant kartu su vitaminu D arba kalcio druskomis, gali didėti kalcio kiekis kraujo serume. Tiazidinių diuretikų vartojant kartu su minėtomis medžiagomis, didėja kalcio reabsorbcija inkstų kanalėliuose ir gali pasireikšti hiperkalcemija tiems pacientams, kuriems jau yra padidėjusi rizika pasireikšti šiam sutrikimui (pvz., sergantiesiems hiperparatiroze, vėžinėmis ligomis ar tiems, kuriems yra vitamino D apykaitos sutrikimų).

Preparatai nuo cukrinio diabeto (pvz., insulinai ir geriamieji preparatai nuo cukrinio diabeto): tiazidai gali keisti gliukozės toleranciją. Gali reikėti koreguoti vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę (žr. 4.4 skyrių). Metforminas turi būti vartojamas atsargiai, nes galimai pasireiškus su hidrochlorotiazido vartojimu susijusiam funkciniam inkstų nepakankamumui, gali padidėti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika.

Beta adrenoblokatoriai ir diazoksidas: kartu vartojant tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, ir beta-adrenoreptorių blokatorių gali padidėti hiperglikemijos atsiradimo pavojus. Tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sustiprinti gliukozės kiekį kraujyje didinantį diazoksido poveikį.

Vaistiniai preparatai podagrai gydyti: gali tekti koreguoti šlapimo rūgštį iš organizmo išskiriančių vaistinių preparatų dozę, nes hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Gali tekti didinti probenecido arba sulfonpirazono dozę. Kartu vartojami tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali padidinti padidėjusio jautrumo reakcijos alopurinoliui pasireiškimo dažnį.

Anticholinerginiai preparatai ir kiti skrandžio ištuštinimą lėtinantys vaistiniai preparatai: preparatai (pvz., atropinas, biperidenas), slopindami skrandžio ir žarnų motoriką ir lėtindami skrandžio ištuštinimą, gali padidinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tikėtina, kad prokinetiškai veikiančios medžiagos (pvz., cisapridas), atvirkščiai, gali mažinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą.

Amantadinas: tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali padidinti amantadino sukeltamų nepageidaujamų reakcijų pavojų.

Jonų apskaitimo dervos: kolestiraminas ir kolestipolis mažina tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, absorbciją. Dėl to gali pasireikšti nepakankamas terapinis tiazidinių diuretikų poveikis. Tačiau šią sąveiką galima sumažinti paskirstant hidrochlorotiazido ir dervų dozavimą, pavyzdžiui, kad hidrochlorotiazidas būtų skiriamas bent 4 valandas prieš arba 4–6 valandas po dervų vartojimo.

Citotoksiniai vaistiniai preparatai: tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sumažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų sukeliama mieloidinio audinio funkcijos slopinimą.

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenis atpalaiduojantys preparatai: tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, stiprina skeleto raumenis atpalaiduojančių preparatų, tokių kaip kurare darinių, poveikį.

Alkoholis, barbitūratai ir narkotinės medžiagos: kartu vartojant tiazidinių diuretikų su medžiagomis, kurios taip pat mažina kraujospūdį (pvz., mažina simpatinės centrinės nervų sistemos aktyvumą ar tiesiogiai plečia kraujagysles), gali pasunkėti ortostatinė hipotenzija.

Metildopa: gauta pavienių pranešimų apie hemolizinės anemijos pasireiškimą, susijusį vartojant hidrochlorotiazidą kartu su metildopa.

Kontrastiniai preparatai, kuriuose yra jodo: dėl diuretikų vartojimo pasireiškusios dehidracijos atveju padidėja ūminio inkstų nepakankamumo rizika, ypač vartojant dideles jodo preparatų dozes. Prieš tokių preparatų vartojimą pacientui būtina atnaujinti skysčių kiekį.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio aliskireno poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai RAAS veikiančių preparatų vartojimas antrojo ir trečiojo nėštumo trimestru metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Duomenų apie hidrochlorotiazido vartojimą nėštumo metu, ypač pirmąjį trimestrą, nepakanka. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai.

Hidrochlorotiazidas prasiskverbia pro placentą. Dėl farmakologinio veikimo mechanizmo, antrą ir trečią nėštumo trimestrą vartojamas hidrochlorotiazidas gali susilpninti vaisiaus – placentos perfuziją, todėl ir sukelti nepageidaujamą poveikį vaisiui ir naujagimiui, pvz., gali atsirasti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas ir trombocitopenija.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti gestacinės (sukeltos nėštumo) edemos, gestacinės hipertenzijos ar preeklampsijos gydymui, nes gali sumažėti plazmos tūris ir atsirasti placentos hipoperfuzija be naudingo poveikio ligos eigai.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti pirminės arterinės hipertenzijos gydymui nėščioms moterims, išskyrus retus atvejus, kai negali būti taikomas joks kitas gydymas.

Specifinių aliskireno ir hidrochlorotiazido derinio klinikinių tyrimų neatlikta, todėl Sprimeo HCT negalima vartoti pirmuoju nėštumo trimestru arba ketinančioms pastoti moterims, o antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Planuojančioms pastoti moterims gydymą reikia keisti kitais tinkamais preparatais. Jei vartodama Sprimeo HCT moteris pastoja, vaisto vartojimą reikia kaip galima greičiau nutraukti.

Žindymas

SpimeoAr aliskireno išsiskiria į žindymės pieną, nežinoma. Aliskireno išsiskiria į žiurkių pieną.

Nedidelis hidrochlorotiazido kiekis patenka į motinos pieną. Didelės tiazidinių diuretikų dozės sukelia intensyvią diurezę ir todėl gali slopinti motinos pieno gamybą.

Žindymo laikotarpiu skirti Spimeo HCT nerekomenduojama. Jeigu Spimeo HCT yra skiriamas žindymo laikotarpiu, reikia vartoti kaip galima mažesnes vaisto dozes.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Spimeo HCT neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant vaistus nuo hipertenzijos retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar mieguistumas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido vaistinis preparatas

Spimeo HCT saugumas buvo ištirtas 9 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 3 900 pacientų (iš kurių daugiau kaip 700 buvo gydomi ilgiau kaip 6 mėnesius, o 190 – ilgiau kaip 1 metus), metu. Nepageidujamų reakcijų pasireiškimo dažnis nebuvo susijęs su pacientų lytimi, amžiumi, kūno masės indeksu, rase ar etnine grupe. Skiriant iki 300 mg/25 mg Spimeo HCT dozę, bendras nepageidujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip placebo grupėje.

Nepageidujamos reakcijos paprastai buvo lengvos ir praeinančios; tik retkarčiais dėl jų pririekė nutraukti gydymą. Dažniausiai pastabėta nepageidujama reakcija vartojant Spimeo HCT yra viduriavimas. Skiriant Spimeo HCT (aliskireno ir hidrochlorotiazido), gali pasireikšti kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidujamų reakcijų vartojant Spimeo HCT, kurios pateiktos atskiruose paragrafuose kiekvienai veikliajai medžiagai.

Toliau išvardytų šalutinių poveikių dažnis vertinamas naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: viduriavimas

Viduriavimas: viduriavimas yra nuo dozės priklausoma aliskirenui būdinga nepageidujama reakcija. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, Spimeo HCT gydytiems pacientams viduriavimo pasireiškimo dažnis buvo 1,3 %, lyginant su 1,4 % aliskirenu gydytų pacientų ar 1,9 % hidrochlorotiazidu gydytų pacientų grupėse.

Kalio koncentracija serume: didelės apimties placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo duomenimis, daugeliui pacientų priešingas aliskireno (150 mg ar 300 mg dozės) ir hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg dozės) poveikis kalio kiekiui serume kompensavo vienas kitą. Kai kuriems pacientams gali vyrauti vienas iš šių poveikių. Rizikos grupės pacientams reikia reguliariai tinkamais intervalais tirti kalio kiekį serume, kad būtų nustatyta sutrikusi elektrolitų pusiausvyra (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Skiriant Sprimeo HCT, gali pasireikšti kitų, kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų, nors klinikinių tyrimų metu jų ir nebuvo nustatyta.

Aliskirenas

Skiriant iki 300 mg aliskireno dozę, bendras nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip placebo grupėje. Nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo lengvos ir praeinančios; tik retkarčiais dėl jų pririekė nutraukti gydymą. Dažniausia nepageidaujama reakcija yra viduriavimas.

Žinomos aliskireno sukeltos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pateikiamoje lentelėje, naudojant tokius pat dažnio apibūdinimus, kaip ir fiksuotam sudėtiniam vaistiniam preparatui.

Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni:	svaigulys.
Kraujagyslių sutrikimai	
Nedažni:	hipotenzija.
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni:	viduriavimas.
Imuninės sistemos sutrikimai	
Reti:	padidėjusio jautrumo reakcijos.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni:	bėrimas, sunkios odos reakcijos įskaitant toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir burnos gleivinės reakcijas.
Reti:	angioneurozinė edema.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni:	artralgija.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni:	ūmus inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos pablogėjimas.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Nedažni:	periferinė edema.
Tyrimai	
Dažni:	hiperkalemija.
Reti:	hemoglobino kiekio sumažėjimas, hematokrito sumažėjimas.
Reti:	kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje.

Skiriant aliskireno pasireiškė angioedemos ir padidėjusio jautrumo reakcijų atvejų. Kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, aliskireno vartojusiems pacientams angioedema ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė retai ir jų pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar palyginamojo vaistinio preparato vartojusių pacientų.

Apie angioneurozinės edemos ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas) atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistui patekus į rinką. Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistų, įskaitant RAAS blokatorius (AKF inhibitorius ar ARB).

Vaistiniam preparatui patekus į rinką taip pat gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas.

Pasireiškus bet kokiems įtariamiems padidėjusio jautrumo/angioneurozinės edemos simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, pasireiškus išbėrimui, niežėjimui, dilgėlinei ar patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui, galvos sukimuisi), pacientui reikia nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistui patekus į rinką buvo gauta pranešimų apie artralgijos atvejus. Kartais tai pasireiškė kaip dalis padidėjusio jautrumo reakcijų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Skiriant aliskireno, stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procento). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, pvz., AKFI ir ARB.

Kalio koncentracija serume. Aliskireno vartojantiems pacientams nustatyta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai ir NVNU. Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistui patekus į rinką, buvo gauta pranešimų apie inkstų veiklos sutrikimo ir ūminio inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupių pacientams (žr. 4.4 skyrių). Taip pat buvo gauta pranešimų apie periferinės edemos atvejus, padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje ir sunkias odos reakcijas įskaitant toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir burnos gleivinės reakcijas.

Hidrochlorotiazidas

Hidrochlorotiazidas buvo plačiai skiriamas daugelį metų dažniausiai didesnėmis dozėmis nei tos, kurios yra Sprimeo HCT sudėtyje. Pateiktos nepageidaujamos reakcijos, gautos iš pacientų, gydytų tik tiazidiniais diuretikais, įskaitant hidrochlorotiazidą.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti:	Trombocitopenija, kartais pasireiškianti purpura
Labai reti:	Agranulocitozė, kaulų čiulpų slopinimas, hemolizinė anemija, leukopenija
Dažnis nežinomas:	Aplazinė anemija

Imuninės sistemos sutrikimai

Labai reti:	Padidėjęs jautrumas
-------------	---------------------

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni:	Hipokalemija
Dažni:	Hiperurikemija, hipomagnezemija, hiponatremija
Reti:	Hiperkalcemija, hiperglikemija, diabetinės metabolinės būklės pablogėjimas
Labai reti:	Hipochloreminė alkalozė

Psichikos sutrikimai

Reti:	Depresija, miego sutrikimai
-------	-----------------------------

Nervų sistemos sutrikimai

Reti:	Svaigulys, galvos skausmas, parestezija
-------	---

Akių sutrikimai

Reti:	Regos sutrikimas
Dažnis nežinomas:	Ūminė uždarąjo kampo glaukoma

Širdies sutrikimai

Reti:	Širdies aritmija
-------	------------------

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni:	Ortostatinė hipotenzija
--------	-------------------------

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Labai reti:	Respiracinio distreso sutrikimas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
-------------	--

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni:	Sumažėjęs apetitas, lengvas pykinimas ir vėmimas
Reti:	Nemalonus pojūtis pilve, vidurių užkietėjimas, viduriavimas
Labai reti:	Pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Reti:	Intrahepatinė cholestazė, gelta
-------	---------------------------------

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni:	Dilgėlinė ir kitos bėrimo formos
Reti:	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos
Labai reti:	Į raudonąją vilkligę panaši odos reakcija, odos raudonosios vilkligės atsinaujinimas, nekrotizuojantis vaskulitas ir toksinė epidermio nekrolizė
Dažnis nežinomas:	Daugiaformė eritema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Raumenų spazmai
-------------------	-----------------

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Inkstų funkcijos sutrikimas, ūminis inkstų nepakankamumas
-------------------	---

Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai

Dažni:	Impotencija
--------	-------------

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažnis nežinomas:	Astenija, karščiavimas
-------------------	------------------------

Tyrimai

Labai dažni:	Padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
Reti:	Gliukozurija

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie Sprimeo HCT perdozavusių asmenų gydymą nėra. Labiausia tikėtina, kad perdozavus dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireišk hipotenzija.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokalemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai yra pykinimas ir mieguistumas. Dėl hipokalemijos gali pasireikšti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu. Jei pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti palaikomąjį gydymą.

Atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, duomenimis nustatyta, kad aliskireno klirensas dializių metu buvo nedidelis (< 2 % geriamojo vaistinio preparato klirenso). Todėl dializių procedūrų nepakanka gydant aliskireno perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sudėtiniai renino inhibitorių (aliskireno) ir diuretikų (hidrochlorotiazido) vaistiniai preparatai, ATC kodas – C09XA52

Sprimeo HCT sudėtyje yra dvi veikliosios antihipertenziniu poveikiu pasižyminčios medžiagos, vartojamos pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdžiui reguliuoti. Aliskirenas priklauso tiesioginio poveikio renino inhibitorių, o hidrochlorotiazidas – tiazidinių diuretikų grupei. Kartu vartojamos šios veikliosios medžiagos pasižymi papildomu antihipertenziniu poveikiu, todėl kraujospūdis mažėja daugiau, negu gydant kuria nors viena medžiaga.

Aliskirenas

Aliskirenas yra geriamasis, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno vartimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kieki. Tuo tarpu kai kiti RAAS slopinantys preparatai (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50–80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais preparatais nuo hipertenzijos. Poveikių PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Aliskireno 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaiškė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksčiau ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85–90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką (12 mėnesių); jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės.

Buvo atlikti vaistų derinių tyrimai aliskireno skiriant kartu su diuretiku hidrochlorotiazidu, kalcio kanalų blokatoriumi amlodipinu bei beta adrenoblokatoriumi atenololiu. Šie deriniai buvo veiksmingi ir gerai toleruojami.

9 mėnesių trukmės neprastesnio poveikio nustatymo tyrimo, kuriame dalyvavo 901 pirmine sistoline hipertenzija sergantis senyvas (≥ 65 metų) pacientas, metu buvo palygintas gydymo aliskireno ir gydymo ramiprilu veiksmingumas ir saugumas. 36 savaites pacientams buvo skiriama aliskireno po 150 mg ar 300 mg per parą, arba ramiprilio po 5 mg ar 10 mg per parą, kartu pasirenkamai jiems papildomai buvo skiriama hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg) 12-ąją savaitę ir amlodipino (5 mg ar 10 mg) 22-ąją savaitę. Per 12 savaičių laikotarpį gydant vien aliskirenu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 14,0/5,1 mmHg, lyginant su kraujospūdžio sumažėjimu 11,6/3,6 mmHg ramiprilio vartojusių grupėje; tai rodo, kad pasirinktų dozių ribose aliskireno poveikis yra neprastesnis nei ramiprilio, o sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Vaistų toleravimas buvo panašus abiejose pacientų grupėse, tačiau kosulio atvejų dažniau pranešta ramiprilio vartojusiems pacientams, lyginant su aliskireno vartojusių grupe (atitinkamai, 14,2 % ir 4,4 %), o viduriavimo atvejų dažniau pasireiškė aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su ramiprilio vartojusių grupe (atitinkamai, 6,6 % ir 5,0 %).

8 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 754 hipertenzija sergantiems senyviems (≥ 65 metų) ir labai senyviems pacientams (30 % pacientų buvo ≥ 75 metų) skiriant 75 mg, 150 mg ir 300 mg aliskireno dozes, kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei placebo grupėje. Skiriant 300 mg aliskireno doze, nenustatyta papildomo kraujospūdį mažinančio poveikio, lyginant su 150 mg aliskireno doze. Tiek senyvi, tiek labai senyvi pacientai gerai toleravo visas tris vaisto dozes.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu aliskirenu gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukelė ir pulso dažnio neveikė. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaičių grįžo iki pradinių verčių, tačiau poveiksmio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

36 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, 820 dalyvavusių pacientų, kuriems buvo išeminis kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, prie įprastinio gydymo pridėjus aliskireno ir lyginant su placebo, nenustatyta skilvelio remodeliavimo rodiklių pokyčių, kurie vertinami pagal kairiojo skilvelio galutinį sistolės tūrį.

Bendras mirčių dėl širdies bei kraujagyslių sutrikimų, hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo, pakartotinio miokardo infarkto, insulto ir atgaivinimo po staigios mirties atvejų dažnis buvo panašus aliskireno vartojusių grupėje ir placebo grupėje. Tačiau aliskireno vartojusiems pacientams reikšmingai dažniau nei placebo grupės pacientams pasireiškė hiperkalemijos, hipotenzijos ir sutrikusios inkstų veiklos atvejų.

Palankus aliskireno poveikis širdies ir kraujagyslių bei (arba) inkstų funkcijai buvo vertintas atliekant dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame dalyvavo 8 606 pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga (kai buvo nustatyta proteinurija ir (arba) $GFG < 60$ ml/min/1,73 m²) bei kurie sirgo širdies ir kraujagyslių liga arba pastarąją ligą nesirgo. Prieš pradėdant dalyvauti tyrime daugeliui pacientų arterinis kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas. Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis širdies ir kraujagyslių bei inkstų komplikacijų rodiklis.

Šio tyrimo metu 300 mg aliskireno dozės poveikis buvo lyginamas su placebo jų skiriant kartu su įprastiniu gydymu, kurio sudėtyje buvo arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, arba angiotenzino receptorių blokatorius. Tyrimas nutrauktas anksčiau laiko, kadangi buvo mažai tikėtina, jog tiriamiesiems asmenims aliskireno poveikis būtų naudingas. Preliminarūs tyrimo rezultatai rodė, kad pagrindinės vertinamosios baigties rizikos santykis buvo lygus 1,09 placebo grupės naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 0,97, 1,22, 2-kryptis $p = 0,17$). Be to, aliskireno vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, padidėjo sunkių nepageidaujamų išeičių pasireiškimo dažnis, pavyzdžiui, inkstų komplikacijų (atitinkamai, 4,7 % ir 3,3 %), hiperkalemijos (36,9 % ir 27,1 %), hipotenzijos (18,4 % ir 14,6 %) ir insulto (2,7 % ir 2,0 %). Padidėjęs nemirtino insulto atvejų skaičius buvo pacientams sergantiems inkstų nepakanamumu.

Hidrochlorotiazidas

Tiazidiniai diuretikai daugiausia veikia distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose. Nustatyta, jog žievinėje inkstų dalyje yra didelio afiniteto receptorių, kuriuose yra pirminio prisijungimo vietos, būtinos tiazidinių diuretikų poveikiui pasireikšti ir distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose NaCl reabsorbcijai slopinti. Tiazidiniai diuretikai veikia konkurenciniu būdu blokuodami chlorido jonų prisijungimo vietas ir todėl slopindami natrio ir chlorido jonų transporterį bei trikdydami elektrolitų reabsorbciją. Dėl tiesioginio jų poveikio maždaug vienodai didinamas natrio ir chlorido išsiskyrimas su šlapimu, dėl netiesioginio (diuretinio poveikio) – mažėja kraujo plazmos tūris, todėl didėja renino aktyvumas plazmoje, aldosterono sekrecija ir kalio išsiskyrimas su šlapimu bei mažėja kalio kiekis serume.

Aliskirenas ir hidrochlorotiazidas

Klinikinių tyrimų metu Sprimeo HCT kartą per parą vartojo daugiau kaip 3 900 hipertenzija sergančių pacientų.

Sprimeo HCT, skiriamas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams, sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaiškė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių. Antihipertenzinis poveikis dažniausiai pasireiškia per 1 savaitę, o stipriausias poveikis paprastai stebimas per 4 savaites. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės. Vienkartinės sudėtinio vaistinio preparato dozės antihipertenzinis poveikis tęsėsi 24 valandas. Nutraukus gydymą aliskirenu (kartu su hidrochlorotiazidu ar be jo), kraujospūdis laipsniškai (per 3-4 savaites) grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveiksmio kraujospūdžiui nestebėta.

Sprimeo HCT poveikis buvo tirtas placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu; tyrime dalyvavo 2 762 hipertenzija sirgę pacientai, kurių diastolinis kraujospūdis buvo ≥ 95 mmHg ir < 110 mmHg (vidutinis pradinis kraujospūdis buvo 153,6/99,2 mmHg). Šio tyrimo duomenimis, Sprimeo HCT dozė nuo 150 mg/12,5 mg iki 300 mg/25 mg sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį atitinkamai nuo 17,6/11,9 mmHg iki 21,2/14,3 mmHg, lyginant su 7,5/6,9 mmHg placebo grupėje (poveikis priklausė nuo vaisto dozės). Skiriant sudėtinį vaistinį preparatą, kraujospūdis sumažėjo reikšmingai labiau, nei skiriant tokias pat atskirų aliskireno ir hidrochlorotiazido preparatų dozes. Skiriant sudėtinį aliskireno ir hidrochlorotiazido vaistinį preparatą, buvo neutralizuojamas hidrochlorotiazido sukeltas reaktyvus PRA padidėjimas.

Sprimeo HCT skiriant hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra žymiai padidėjęs kraujospūdis (sistolinis kraujospūdis ≥ 160 mmHg ir (arba) diastolinis kraujospūdis ≥ 100 mmHg), Sprimeo HCT dozė nuo 150 mg/12,5 mg iki 300 mg/25 mg, skiriama be titravimo po monoterapijos, buvo žymiai veiksmingesnė pasiekiant tikslinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį ($< 140/90$ mmHg), lyginant su atitinkamomis monoterapijomis. Šioje tiriamųjų grupėje Sprimeo HCT dozė nuo 150 mg/12,5 mg iki 300 mg/25 mg sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį atitinkamai nuo 20,6/12,4 mmHg iki 24,8/14,5 mmHg; poveikis priklausė nuo vaisto dozės ir buvo reikšmingai didesnis lyginant su atitinkamomis monoterapijomis. Sudėtinio vaistinio preparato saugumas buvo panašus kaip atitinkamų monoterapijų, nepriklausomai nuo hipertenzijos sunkumo ar papildomų širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių buvimo ar jų nebuvimo. Skiriant sudėtinį vaistinį preparatą, hipotenzijos ir su ja susijusių nepageidaujamų reiškinių atvejų pasireiškė nedažnai, o senyviems asmenims jų dažnis nebuvo didesnis.

Klinikinio tyrimo metu tiriant 880 atsitiktinių imčių pacientų, kurių kraujospūdis vartojant 300 mg aliskireno buvo reguliuojamas nepakankamai, sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido 300 mg/25 mg vaistinis preparatas sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį 15,8/11,0 mmHg; šis poveikis buvo reikšmingai stipresnis lyginant su 300 mg aliskireno monoterapija. Klinikinio tyrimo metu tiriant 722 atsitiktinių imčių pacientus, kurių kraujospūdis vartojant 25 mg hidrochlorotiazido buvo reguliuojamas nepakankamai, sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido 300 mg/25 mg vaistinis preparatas sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį 16,78/10,7 mmHg; šis poveikis buvo reikšmingai stipresnis lyginant su 25 mg hidrochlorotiazido monoterapija.

Kito klinikinio tyrimo metu buvo vertinamas gydymo Sprimeo HCT veiksmingumas ir saugumas, tiriant 489 nutukusius hipertenzija sergančius pacientus, kuriems gydymas 25 mg hidrochlorotiazido buvo neveiksmingas (jų pradinis sistolinis ir diastolinis kraujospūdis buvo 149,4/96,8 mmHg). Šiems sunkiai gydomiems pacientams paskyrus Sprimeo HCT, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 15,8/11,9 mmHg, lyginant su 15,4/11,3 mmHg (skiriant irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio), 13,6/10,3 mmHg (skiriant amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio) ir 8,6/7,9 mmHg (skiriant tik hidrochlorotiazido); preparato saugumas buvo panašus kaip hidrochlorotiazido monoterapijos.

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 183 atsitiktinių imčių sunkia hipertenzija sirgę pacientai (vidutinis diastolinis kraujospūdis sėdint buvo ≥ 105 ir < 120 mmHg), metu nustatyta, kad gydymas aliskirenu (prireikus papildomai buvo galima pridėti 25 mg hidrochlorotiazido) yra saugus ir veiksmingai mažina kraujospūdį.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aliskirenas

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1-3 valandų. Absolūtus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2–3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno C_{\max} ir iki 70 % AUC. Pastovi koncentracija plazmoje, vaisto vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5-7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei išgėrus pradinę vaisto dozę.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pastovi koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t.y. didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47–51 %); nuo vaisto koncentracijos tai nepriklauso.

Metabolizmas ir išsiskyrimas

Vidutinis pusinės aliskireno eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (išmatose nustatoma 91 % išgerto radioaktyviais izotopais žymėto vaisto dozės). Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4. Maždaug 0,6 % išgertos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną, vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Tiesinis farmakokinetikos pobūdis

Vaisto ekspozicija didėja šiek tiek labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75–600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir C_{max} padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Nuokrypio nuo dozės ir ekspozicijos priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Hidrochlorotiazidas

Absorbcija

Pavartotas per burną hidrochlorotiazidas absorbuojamas greitai (T_{max} apie 2 valandos). Vartojant terapines dozes, AUC didėjimas yra tiesinis ir proporcingas dozei.

Maisto įtaka hidrochlorotiazido absorbcijai nedidelė ir kliniškai nereikšminga. Pavartojus hidrochlorotiazido per burną, absoliutus biologinis prieinamumas yra 70 %.

Pasiskirstymas

Menamas pasiskirstymo tūris yra 4-8 l/kg. 40-70 % kraujyje cirkuliuojančio hidrochlorotiazido yra susijungusio su serumo baltymais, daugiausia serumo albuminų. Hidrochlorotiazido taip pat kaupiasi eritrocituose (maždaug 3 kartus didesnis kiekis nei kraujo plazmoje).

Metabolizmas ir išsiskyrimas

Hidrochlorotiazidas eliminuojamas daugiausiai nepakitusiu pavidalu. Galutinės hidrochlorotiazido eliminacijos fazės iš plazmos pusinės eliminacijos laikas yra vidutiniškai 6-15 valandų. Skiriant kartotines hidrochlorotiazido dozes jo kinetika nekinta, o vartojant kartą per parą akumuliacija yra minimali. Daugiau kaip 95 % absorbuotos dozės išskiriama su šlapimu, nepakitusiu pavidalu. Inkstinis klirensas susideda iš pasyvios filtracijos ir aktyvaus išskyrimo į inkstų kanalėlį.

Sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido vaistinis preparatas

Išgėrus Primeo HCT tablečių, didžiausios aliskireno koncentracijos kraujo plazmoje susidarymo laiko mediana yra 1 val., o hidrochlorotiazido – 2,5 val.

Primeo HCT absorbcijos greitis ir kiekis atitinka biologinį aliskireno ir hidrochlorotiazido prieinamumą, kai šių veikliųjų medžiagų skiriama atskirai. Maisto įtaka Primeo HCT farmakokinetikai yra panaši kaip veikliųjų medžiagų skiriant atskirai.

Pacientų savybės

Nustatyta, kad Primeo HCT yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės indekso ar etninės grupės.

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl šiems pacientams pradinės Primeo HCT dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie Primeo HCT vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Primeo HCT draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Kai inkstų funkcija sutrikusi, padidėja hidrochlorotiazido didžiausios koncentracijos plazmoje vidurkis ir AUC rodiklio reikšmė, o ekskrecijos pro inkstus greitis sumažėja. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 3 kartus didesnės hidrochlorotiazido AUC rodiklio reikšmės. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 8 kartus didesnės AUC rodiklio reikšmės. Sprimeo HCT draudžiama skirti pacientams, kuriems yra anurija ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 30 ml/min/1,73 m²) ir Sprimeo HCT negalima vartoti kartu su ARB arba AKF inhibitoriais pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3 skyrių).

Aliskireno farmakokinetika ištirta galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės. Pavartojus vienkartinę 300 mg geriamojo aliskireno dozę nustatyta, kad aliskireno farmakokinetika pakito labai nedaug (C_{max} rodiklis pakito mažiau kaip 1,2 karto; o AUC rodiklis padidėjo iki 1,6 karto), lyginant su atitinkamais rodmenimis sveikiems asmenims. GSIL sergantiems pacientams hemodializės atlikimo laikas reikšmingai nekeitė aliskireno farmakokinetikos savybių. Todėl tais atvejais, kai manoma, jog aliskireno būtina skirti GSIL sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, šiems pacientams vaisto dozės koreguoti nereikia. Tačiau aliskireno nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Senyviems pacientams pradinės Sprimeo HCT dozės koreguoti nereikia. Nedaugelio tyrimų duomenimis senyvo amžiaus sveikų ir sergančių hipertenzija tiriamųjų sisteminis hidrochlorotiazido klirensas buvo mažesnis, negu jaunų sveikų savanorių.

Duomenų apie vaisto farmakokinetiką pediatrijoms pacientams nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo aliskireno poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių veiklai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys atitinka žinomą vietinį dirginamąjį vaisto poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį. 2 metų trukmės tyrimo su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimo su transgeninėmis pelėmis duomenimis, kancerogeninio aliskireno poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejis žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistiškai reikšmingi. Aliskirenas nesukelia jokio mutageninio poveikio, toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio. Jo skiriant žiurkėms, toksinio poveikio vaikingumui, prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta.

Siekiant patvirtinti hidrochlorotiazido vartojimą žmonėms, buvo atlikti ikiklinikiniai *in vitro* genotoksiškumo, galimo toksinio poveikio reprodukcijai ir kancerogeniškumo tyrimai su graužikais. Žinomi išsamūs klinikiniai hidrochlorotiazido vartojimo žmonėms duomenys, kurie pateikiami atitinkamuose skyriuose.

2 ir 13 savaičių trukmės toksiškumo tyrimų metu nustatyti duomenys atitiko anksčiau pastebėtus duomenis, kai buvo skiriamos aliskireno arba hidrochlorotiazido monoterapijos. Naujų ar netikėtų duomenų, kurie būtų svarbūs preparato skiriant žmonėms, nenustatyta. 13 savaičių trukmės toksiškumo tyrimo su žiurkėmis metu buvo pastebėta padidėjusi antinksčių liaukų glomerulinės zonos ląstelių vakuolizacija. Šie radiniai nustatyti tik hidrochlorotiazidu gydytiems gyvūnams, jų nerasta tiems gyvūnams, kuriems buvo skiriama tik aliskireno ar tirpiklio. Įrodymų, kad šie radiniai būtų ryškesni skiriant aliskireno ir hidrochlorotiazido preparatų derinio, nerasta, kadangi visiems gyvūnams pasireiškę minėti pokyčiai buvo nesunkūs.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Laktozės monohidratas
Kviečių krakmolos
Povidonas
Magnio stearatas
Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis
Talkas

Tabletės apvalkalas:

Talkas
Hipromeliozė
Makrogolis
Titano dioksidas (E 171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

24 mėnesiai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

PA/Alu/PVC – Alu lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 7, 14, 28, 30, 50 arba 56 tabletės.
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 90, 98 arba 280 tablečių.

PVC/polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) – Alu lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 arba 98 tabletės.
Atskira pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 56 x 1 tabletė.
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 280 tablečių.
Daugiadozė pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 98 x 1 tabletė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių ar stiprumų pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/683/001-020

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2011-06-23

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

Pagalbinės medžiagos: vienoje tabletėje yra 50 mg laktozės monohidrato ir 49 mg kviečių krakmolo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Blyškiai geltonos spalvos, abipus išgaubta, ovali plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „CLL“, o kitoje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų pacientų pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Sprimeo HCT skiriama pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik aliskirenu arba hidrochlorotiazidu, reguliuojamas nepakankamai.

Sprimeo HCT skiriama pacientams vietoje aliskireno ir hidrochlorotiazido, kai kraujospūdis reguliuojamas pakankamai šių veikliųjų medžiagų vartojant kartu tokiomis pačiomis dozėmis kaip sudėtiniame vaistiniame preparate.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rekomenduojama Sprimeo HCT dozė yra viena tabletė per parą. Sprimeo HCT reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Kartu su Sprimeo HCT negalima vartoti greipfrutų sulčių.

Antihipertenzinis poveikis dažniausiai pasireiškia per vieną savaitę, o stipriausias poveikis paprastai stebimas per 4 savaites.

Dozavimas pacientams, kurių kraujospūdis, gydant aliskireno arba hidrochlorotiazido monoterapija, reguliuojamas nepakankamai

Prieš pradėdant gydymą sudėtinu vaistiniu preparatu, gali būti rekomenduojama individualiai titruoti kiekvienos iš aktyviųjų medžiagų dozę. Kai kliniškai tinkama, vietoje monoterapijos galima iš karto skirti gydymą sudėtinu vaistiniu preparatu.

Sprimeo HCT 150 mg /25 mg gali būti skiriama pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik 150 mg aliskireno ar 25 mg hidrochlorotiazido arba Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Jei po 2-4 gydymo savaitių kraujospūdis nesureguliuojamas, vaisto dozę galima koreguoti iki didžiausios Sprimeo HCT 300 mg/25 mg per parą dozės. Dozavimas turi būti individualus ir koreguojamas atsižvelgiant į klinikinį paciento atsaką.

Dozavimas skiriant vietoje atskirai vartojamo aliskireno ir hidrochlorotiazido

Dėl patogumo pacientams vietoje atskirų aliskireno ir hidrochlorotiazido preparatų galima skirti fiksuotos sudėties Sprimeo HCT tabletes, kurioje yra tokios pačios veikliųjų medžiagų dozės.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra anurija (žr. 4.3 skyrių), bei tiems, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) < 30 ml/min/1,73 m²). Negalima vartoti Sprimeo HCT kartu su angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB) arba su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais ar pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Sprimeo HCT draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų)

Rekomenduojama pradinė aliskireno dozė senyviems pacientams yra 150 mg. Daugeliui senyvų pacientų padidinus dozę iki 300 mg, klinikai reikšmingo papildomo kraujospūdžio sumažėjimo nepastebėta.

Pediatriniams pacientams

Sprimeo HCT nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nėra (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių) arba kitiems sulfamidų dariniais.
- Anksčiau pasireiškusį angioneurozinę edema vartojant aliskireno.
- Paveldėta ar idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).
- Anurija.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai GFG < 30 ml/min/1,73 m²).
- Refrakterinė hipokalemija, hiponatremija, hiperkalcemija ir simptominė hiperurikemija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Kartu vartoti aliskireno su ciklosporinu ir itraconazolu, dviem labai stipriais P-glikoproteino inhibitoriais ir kitais stipriais P-glikoproteino inhibitoriais (pvz., kvinidinu), negalima (žr. 4.5 skyrių).
- Kartu vartoti aliskireno su ARB arba AKF inhibitoriais negalima sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.2, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Gauta pranešimų apie rizikos veiksnių turintiems pacientams pasireiškusių hipotenzijos, sinkopės, insulto, hiperkalemijos ir pakitusios inkstų funkcijos (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) atvejus, ypač vartojant RAAS veikiančių vaistinių preparatų derinių (žr. 5.1 skyrių). Todėl dėl pasireiškiančio dvigubo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo aliskireno nerekomenduojama vartoti kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB).

Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Aliskireno reikėtų atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra sunkus stazinis širdies nepakankamumas (III-IV funkcinės klasės pagal *NYHA* (Niujorko širdies asociacijos) klasifikaciją). Sprimeo HCT reikia atsargiai skirti širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, nes duomenų apie klinikinį veiksmingumą ir saugumą nepakanka.

Angioneurozinė edema

Gauta pranešimų, kad aliskirenu, kaip ir kitais renino bei angiotenzino sistemą veikiančiais preparatais, gydomiems pacientams pasireiškė angioneurozinė edema ar atsirado simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas).

Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistų, įskaitant RAAS blokatorius (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius), vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno vartojimo metu gali būti padidėjusi šio sutrikimo pasireiškimo rizika (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno reikia skirti atsargiai, o gydymo metu (ypatingai pradedant gydyti) šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Jei pasireiškia angioneurozinė edema, Sprimeo HCT vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklas, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, palaikančias atvirus kvėpavimo takus.

Pacientai, kuriems yra natrio ir (arba) skysčių stoka organizme

Pacientams, kuriems yra natrio ir (arba) skysčių stoka organizme, pavyzdžiui tiems, kurie vartoja dideles diuretikų dozes, pradėjus skirti gydymą Sprimeo HCT gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Sprimeo HCT reikia pradėti skirti tik koregavus bet kokią natrio ir (arba) skysčių stokos būklę.

Sprimeo

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydymą Sprimeo HCT reikia pradėti tik prieš tai koregavus hipokalemiją ir bet kokią kartu esančią hipomagnezemiją. Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hipokalemiją arba pasunkinti jau esančią hipokalemiją. Tiazidinių diuretikų reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra padidėjusio kalio netekimo būklių, pavyzdžiui, sergantiems druskų netekimo nefropatijomis ir prerrenaliniu (kardiogeniniu) inkstų funkcijos sutrikimu. Jeigu vartojant hidrochlorotiazido atsiranda hipokalemija, Sprimeo HCT vartojimą būtina nutraukti iki bus atstatytas pastovus kalio kiekis. Sprimeo Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokalemiją, tačiau kartu vartojamas aliskirenas gali ją mažinti. Hipokalemijos pasireiškimo rizika didesnė pacientams, kuriems yra kepenų cirozė ar gausi diurezė, kurie nepakankamai gauna elektrolitų su maistu arba kartu vartoja kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Priešingai, vaistui esant rinkoje, aliskireno vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai bei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su AKF arba ARB inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hiponatremiją ir hipochloreminę alkalozę arba pasunkinti jau esančią hiponatremiją. Pastebėta hiponatremijos, pasireiškiančios neurologiniais simptomais (pykinimu, progresuojančia dezorientacija, apatija), atvejų. Gydymą hidrochlorotiazidu reikia pradėti tik prieš tai koregavus esančią hiponatremiją. Jeigu vartojant Sprimeo HCT pasireiškia sunki ar greitai išsivystanti hiponatremija, gydymą reikia nutraukti ir vaisto nevartoti, kol natrio kiekis kraujyje taps normaliu.

Nėra įrodymų, kad Sprimeo HCT mažina diuretikų sukeltą hiponatremijos pasireiškimą arba apsaugo nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna lengvas, dažniausiai jo koreguoti nereikia.

Visų tiazidinių diuretikų vartojančių pacientų būklę reikia reguliariai stebėti dėl elektrolitų (ypač kalio, natrio ir magnio) pusiausvyros sutrikimo.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nenustatoma. Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenks hiperkalcemija, Sprimeo HCT vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidinėmis diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Inkstų funkcijos sutrikimas ir inksto transplantacija

Tiazidiniai diuretikai lėtine inkstų liga sergantiems pacientams gali skatinti atsirasti azotemiją. Sprimeo HCT skiriant pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama reguliariai tirti elektrolitų (įskaitant kalio), kreatinino ir šlapimo rūgšties koncentracijas serume. Sprimeo Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar anurija (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dozės koreguoti nereikia. Sprimeo Sprimeo

Šiuo metu saugaus Sprimeo HCT vartojimo pacientams, kuriems neseniai persodintas inkstas, patirties nėra.

Aliskireno, kaip ir kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga, cukrinis diabetas arba inkstų liga. Aliskireno negalima vartoti kartu su AKF inhibitoriais arba ARB pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Vaistui patekus į rinką, aliskirenu gydomiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pasireiškė ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atvejų. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, tiazidų reikia skirti atsargiai, kadangi ir nedideli skysčių bei elektrolitų pusiausvyros pokyčiai gali skatinti hepatinės komos išsivystymą. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie Sprimeo HCT vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Klinikinės pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymo Sprimeo HCT patirties nėra.

Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai

300 mg aliskireno skiriant kartu su 200 mg ketokonazolo ar 240 mg verapamilio, aliskireno AUC padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais, tokiais kaip ketokonazolas ar verapamilis (žr. 4.5 skyrių).

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, šio vaistinio preparato, kaip ir kitų kraujagyslių plečiamųjų vaistų, reikia skirti itin atsargiai.

Inkstų arterijos stenozė ir renovaskulinė hipertenzija

Apie Sprimeo HCT skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuojamųjų klinikinių duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais preparatais, yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūmų inkstų nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Sisteminė raudonoji vilkligė

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo sukeltus raudonosios vilkligės paūmėjimo ar suaktyvėjimo atvejus.

Poveikis medžiagų apykaitai ir endokrinei sistemai

Tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo metu gali pakisti gliukozės toleravimas ir padidėti cholesterolio, trigliceridų ir šlapimo rūgšties kiekis serume. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams gali reikėti keisti insulino ar geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių preparatų dozę. Sprimeo Sprimeo HCT kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu (žr. 4.3 skyrių).

Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra simptominė hiperurikemija (žr. 4.3 skyrių). Vartojant hidrochlorotiazido, mažėja šlapimo rūgšties klirensas ir dėl to gali padidėti šlapimo rūgšties kiekis serume bei atsirasti ar pasunkėti hiperurikemija, taip pat gali pasireikšti podagra į tai linkusiems pacientams.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais nežymiai padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenks hiperkalcemija, Sprimeo HCT vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidiniais diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Padidėjęs jautrumas šviesai

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų vartojantiems pacientams atsiradusius padidėjusio jautrumo šviesai atvejus (žr. 4.8 skyrių). Jeigu gydymo Sprimeo HCT metu atsiranda padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, gydymą rekomenduojama nutraukti. Jeigu gydymas diuretikais privalo būti atnaujinamas, rekomenduojama nuo saulės arba dirbtinių ultravioletinių A (UVA) spindulių saugoti atviras vietas.

Ūminė uždarojo kampo glaukoma

Sulfamidų darinio hidrochlorotiazido vartojimas buvo susijęs su idiosinkrazinės reakcijos pasireiškimu ir dėl to atsiradusia ūmine praeinančia miopija ir ūmine uždarojo kampo glaukoma. Jų simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsirasdavo po kelių valandų ar net po savaitių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma uždarojo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti hidrochlorotiazido vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarojo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusi alergija sulfamidui ar penicilinui.

Bendrasis poveikis

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Sprimeo HCT reikia nutraukti.

Kaip ir vartojant bet kurių antihipertenzinių preparatų, išemine kardiopatija ar išemine širdies ir kraujagyslių liga sergančius pacientus dėl per didelio kraujospūdžio sumažėjimo gali ištikti miokardo infarktas ar insultas.

Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo hidrochlorotiazidui reakcija, bet didesnis pavojus gresia pacientams, sergantiems alergija ir astma.

Pagalbinės medžiagos

Sprimeo HCT sudėtyje yra laktozės. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Sprimeo HCT sudėtyje yra kviečių krakmolo. Tinka sergantiems celiakija. Šio vaisto negalima vartoti kviečiams alergiškiems pacientams (ši liga skiriasi nuo celiakijos).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Informacija apie Sprimeo HCT sąveiką

Kalio koncentracija serume keičiantys vaistiniai preparatai. Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažinamąjį poveikį kompensuoja kalį organizme sulaikantis aliskirenas. Tačiau hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažinamąjį poveikį serume gali stiprinti kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliantys hipokalemiją (pvz., kiti kalio išskyrimą didinantys diuretikai, kortikosteroidai, vidurių laisvinamieji preparatai, adrenokortikotropinis hormonas (AKTH), amfotericinas, karbenoksolonas, penicilinas G, salicilo rūgšties dariniai). Priešingai, vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kalium, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme. Jei Sprimeo HCT skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais preparatais), rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), pvz., selektyvūs ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitoriai, acetilsalicilo rūgštis bei neselektyvūs NVNU: NVNU gali mažinti aliskireno, kaip ir kitų renino bei angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, antihipertenzinį poveikį. NVNU gali mažinti hidrochlorotiazido diuretinį ir antihipertenzinį poveikį.

Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviems pacientams), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas ir hidrochlorotiazidas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo pasireiškimą (pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl Sprimeo HCT kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams.

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai: Sprimeo HCT kraujospūdžio mažinamasis poveikis gali sustiprėti, kai jo skiriama kartu su kitais antihipertenziniais preparatais.

Papildoma informacija apie aliskireno sąveiką su kitais vaistiniais preparatais

Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Klinikinių farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama aliskireno sąveika su šiais preparatais: acenokumaroliu, atenoliu, celekoksibu, fenofibratu, pioglitazonu, alopurinoliu, izosorbido-5-mononitratu, digoksinu, metforminu, amlodipinu, atorvastatinu, cimetidinu ir hidrochlorotiazidu. Kliniškai reikšmingos sąveikos nenustatyta. Todėl aliskireno ar šių kartu vartojamų vaistinių preparatų dozių koreguoti nereikia.

Su P-glikoproteinu susijusi vaistų sąveika. Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad rifampicinas, kuris yra P-gp induktorius, sumažino aliskireno biologinį prieinamumą apytiksliai iki 50 %. Kiti P-gp induktoriai (jonazolės preparatai) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios vaistų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

Stiprūs P-gp inhibitoriai. Vaistų vienkartinė dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) C_{\max} maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Sveikiems savanoriams itrakonazolas (100 mg) didina aliskireno (150 mg) AUC ir C_{\max} atitinkamai 6,5 karto ir 5,8 karto. Todėl aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai. Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg) ar verapamiliu (240 mg), aliskireno (AUC) padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Skiriant kartu su ketokonazolu ar verapamiliu, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t.y. dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su tulžimi. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu, verapamiliu ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amiodaronu).

P-gp substratai arba silpni inhibitoriai. Reikšmingos sąveikos su atenololiu, digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pastoviai aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir C_{max} padidėjo 50 %.

Organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. *Organic anion transporting polypeptide – OATP*) *inhibitoriai:* Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskirenas gali būti organinių anijonų pernašos polipeptidų substratu. Todėl yra tikimybė, kad gali pasireikšti kartu vartojamų OATP inhibitorių ir aliskireno sąveika (žr. informaciją apie sąveiką su greipfrutų sultimis).

Greipfrutų sultys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su aliskirenu, sumažėjo pastarojo AUC ir C_{max} rodmenys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo 61 %, o vartojant kartu su 300 mg aliskireno – 38 %. Tikėtina, kad šis sumažėjimas pasireiškia dėl greipfrutų sulčių sukeliama aliskireno rezorbcijos slopinimo virškinimo trakte, veikiant per organinių anijonų pernašos polipeptidą. Kadangi yra padidėjusi neveiksmingo gydymo rizika, greipfrutų sulčių negalima vartoti kartu su Spimeo HCT.

Furozemidas. Aliskireno paskyrus kartu su furozemidu, pastarojo AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 28 % ir 49 %. Todėl pradedant skirti furozemidą ar keičiant jo dozę, rekomenduojama stebėti jo poveikį, kad būtų išvengta galimo nepakankamo diurezinio poveikio, kai yra skysčių pertekliaus organizme būklės.

Varfarinas. Aliskireno poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

Sąveika su maistu. Daug riebalų turintis maistas ženkliai sumažina aliskireno absorbciją.

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką su kitais vaistiniais preparatais
Su tiazidinėmis diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti kartu vartojami vaistiniai preparatai.

Ličio preparatai: tiazidai mažina ličio inkstų klirensą, todėl vartojant hidrochlorotiazido gali būti didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė; ličio preparatų kartu su hidrochlorotiazidu vartoti nerekomenduojama; jei tokį derinį skirti būtina, patariama atidžiai sekti ličio koncentraciją kraujo serume.

Vaistiniai preparatai, galintys sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (torsades de pointes): dėl padidėjusios hipokalemijos pasireiškimo rizikos, hidrochlorotiazido reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (*torsades de pointes*), ypač kartu su Ia klasės ir III klasės antiaritminiais preparatais ir kai kuriais vaistiniais preparatais nuo psichozės.

Vaistiniai preparatai, keičiantys natrio koncentraciją serume: hiponatremiją sukeltantį diuretikų poveikį gali stiprinti kartu vartojami vaistiniai preparatai, pavyzdžiui, antidepresantai, preparatai nuo psichozės, preparatai nuo epilepsijos ir kiti. Reikia laikytis atsargumo priemonių, jeigu šių vaistinių preparatų skiriama ilgą laiką.

Kraujospūdį didinantys aminai (pvz., noradrenalinai, adrenalinas): hidrochlorotiazidas gali sumažinti organizmo atsaką į kraujospūdį didinančius aminus (pvz., noradrenaliną). Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma ir nepakankama, kad negalima būtų jų vartoti.

Digoksinas ar kiti rusmenės glikozidai: tiazido sukelta hipokalemija arba hipomagnezemija (kaip nepageidaujamas jų poveikis) gali skatinti atsirasti rusmenės glikozidų sukeltą širdies aritmiją.

Vitaminas D ir kalcio druskos: tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojant kartu su vitaminu D arba kalcio druskomis, gali didėti kalcio kiekis kraujo serume. Tiazidinių diuretikų vartojant kartu su minėtomis medžiagomis, didėja kalcio reabsorbcija inkstų kanalėliuose ir gali pasireikšti hiperkalcemija tiems pacientams, kuriems jau yra padidėjusi rizika pasireikšti šiam sutrikimui (pvz., sergantiesiems hiperparatiroze, vėžinėmis ligomis ar tiems, kuriems yra vitamino D apykaitos sutrikimų).

Preparatai nuo cukrinio diabeto (pvz., insulinas ir geriamieji preparatai nuo cukrinio diabeto): tiazidai gali keisti gliukozės toleranciją. Gali reikėti koreguoti vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę (žr. 4.4 skyrių). Metforminas turi būti vartojamas atsargiai, nes galimai pasireiškus su hidrochlorotiazido vartojimu susijusiam funkciniam inkstų nepakankamumui, gali padidėti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika.

Beta adrenoblokatoriai ir diazoksidas: kartu vartojant tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, ir beta-adrenoreceptorių blokatorių gali padidėti hiperglikemijos atsiradimo pavojus. Tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sustiprinti gliukozės kiekį kraujyje didinantį diazoksido poveikį.

Vaistiniai preparatai podagrai gydyti: gali tekti koreguoti šlapimo rūgštį iš organizmo išskiriančių vaistinių preparatų dozę, nes hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Gali tekti didinti probenecido arba sulfipirazono dozę. Kartu vartojami tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali padidinti padidėjusio jautrumo reakcijos alopurinoliui pasireiškimo dažnį.

Anticholinerginiai preparatai ir kiti skrandžio ištuštinimą lėtinantys vaistiniai preparatai: preparatai (pvz., atropinas, biperidenas), slopindami skrandžio ir žarnų motoriką ir lėtindami skrandžio ištuštinimą, gali padidinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tikėtina, kad prokinetiškai veikiančios medžiagos (pvz., cisapridas), atvirksčiai, gali mažinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą.

Amantadinas: tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali padidinti amantadino sukeliamų nepageidaujamų reakcijų pavojų.

Jonų apsikeitimo dervos: kolestiraminas ir kolestipolis mažina tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, absorbciją. Dėl to gali pasireikšti nepakankamas terapinis tiazidinių diuretikų poveikis. Tačiau šią sąveiką galima sumažinti paskirstant hidrochlorotiazido ir dervų dozavimą, pavyzdžiui, kad hidrochlorotiazidas būtų skiriamas bent 4 valandas prieš arba 4-6 valandas po dervų vartojimo.

Citotoksiniai vaistiniai preparatai: tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sumažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų sukeliamą mieloidinio audinio funkcijos slopinimą.

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenis atpalaiduojantys preparatai: tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, stiprina skeleto raumenis atpalaiduojančių preparatų, tokių kaip kurare darinių, poveikį.

Alkoholis, barbitūratai ir narkotinės medžiagos: kartu vartojant tiazidinių diuretikų su medžiagomis, kurios taip pat mažina kraujospūdį (pvz., mažina simpatinės centrinės nervų sistemos aktyvumą ar tiesiogiai plečia kraujagysles), gali pasunkėti ortostatinė hipotenzija.

Metildopa: gauta pavienių pranešimų apie hemolizinės anemijos pasireiškimą, susijusį vartojant hidrochlorotiazidą kartu su metildopa.

Kontrastiniai preparatai, kuriuose yra jodo: dėl diuretikų vartojimo pasireiškusios dehidratacijos atveju padidėja ūminio inkstų nepakankamumo rizika, ypač vartojant dideles jodo preparatų dozes. Prieš tokių preparatų vartojimą pacientui būtina atnaujinti skysčių kiekį.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio aliskireno poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai RAAS veikiančių preparatų vartojimas antrojo ir trečiojo nėštumo trimestru metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Duomenų apie hidrochlorotiazido vartojimą nėštumo metu, ypač pirmąjį trimestrą, nepakanka. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai.

Hidrochlorotiazidas prasiskverbia pro placentą. Dėl farmakologinio veikimo mechanizmo, antrą ir trečią nėštumo trimestrą vartojamas hidrochlorotiazidas gali susilpninti vaisiaus – placentos perfuziją, todėl ir sukelti nepageidaujamą poveikį vaisiui ir naujagimiui, pvz., gali atsirasti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas ir trombocitopenija.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti gestacinės (sukeltos nėštumo) edemos, gestacinės hipertenzijos ar preeklampsijos gydymui, nes gali sumažėti plazmos tūris ir atsirasti placentos hipoperfuzija be naudingo poveikio ligos eigai.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti pirminės arterinės hipertenzijos gydymui nėščioms moterims, išskyrus retus atvejus, kai negali būti taikomas joks kitas gydymas.

Specifinių aliskireno ir hidrochlorotiazido derinio klinikinių tyrimų neatlikta, todėl Sprimeo HCT negalima vartoti pirmuoju nėštumo trimestru arba ketinančioms pastoti moterims, o antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Planuojančioms pastoti moterims gydymą reikia keisti kitais tinkamais preparatais. Jei vartodama Sprimeo HCT moteris pastoja, vaisto vartojimą reikia kaip galima greičiau nutraukti.

Žindymas

SprimeoAr aliskireno išsiskiria į žindyvės pieną, nežinoma. Aliskireno išsiskiria į žiurkių pieną.

Nedidelis hidrochlorotiazido kiekis patenka į motinos pieną. Didelės tiazidinių diuretikų dozės sukelia intensyvią diurezę ir todėl gali slopinti motinos pieno gamybą.

Žindymo laikotarpiu skirti Sprimeo HCT nerekomenduojama. Jeigu Sprimeo HCT yra skiriamas žindymo laikotarpiu, reikia vartoti kaip galima mažesnes vaisto dozes.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Sprimeo HCT neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant vaistus nuo hipertenzijos retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar mieguistumas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido vaistinis preparatas

Sprimeo HCT saugumas buvo ištirtas 9 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 3 900 pacientų (iš kurių daugiau kaip 700 buvo gydomi ilgiau kaip 6 mėnesius, o 190 – ilgiau kaip 1 metus), metu. Nepageidujamų reakcijų pasireiškimo dažnis nebuvo susijęs su pacientų lytimi, amžiumi, kūno masės indeksu, rase ar etnine grupe. Skiriant iki 300 mg/25 mg Sprimeo HCT dozę, bendras nepageidujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip placebo grupėje. Nepageidujamos reakcijos paprastai buvo lengvos ir praeinančios; tik retkarčiais dėl jų prirėikė nutraukti gydymą. Dažniausiai pastabėta nepageidujama reakcija vartojant Sprimeo HCT yra viduriavimas. Skiriant Sprimeo HCT (aliskireno ir hidrochlorotiazido), gali pasireikšti kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidujamų reakcijų vartojant Sprimeo HCT, kurios pateiktos atskiruose paragrafuose kiekvienai veikliajai medžiagai.

Toliau išvardytų šalutinių poveikių dažnis vertinamas naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni:	viduriavimas
--------	--------------

Viduriavimas: viduriavimas yra nuo dozės priklausoma aliskirenui būdinga nepageidujama reakcija. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, Sprimeo HCT gydytiems pacientams viduriavimo pasireiškimo dažnis buvo 1,3 %, lyginant su 1,4 % aliskirenu gydytų pacientų ar 1,9 % hidrochlorotiazidu gydytų pacientų grupėse.

Kalio koncentracija serume: didelės apimties placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo duomenimis, daugeliui pacientų priešingai aliskireno (150 mg ar 300 mg dozės) ir hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg dozės) poveikis kalio kiekiui serume kompensavo vienas kitą. Kai kuriems pacientams gali vyrauti vienas iš šių poveikių. Rizikos grupės pacientams reikia reguliariai tinkamais intervalais tirti kalio kiekį serume, kad būtų nustatyta sutrikusi elektrolitų pusiausvyra (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Skiriant Sprimeo HCT, gali pasireikšti kitų, kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų, nors klinikinių tyrimų metu jų ir nebuvo nustatyta.

Aliskirenas

Skiriant iki 300 mg aliskireno dozę, bendras nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip placebo grupėje. Nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo lengvos ir praeinančios; tik retkarčiais dėl jų pririekė nutraukti gydymą. Dažniausia nepageidaujama reakcija yra viduriavimas.

Žinomos aliskireno sukeltos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pateikiamoje lentelėje, naudojant tokius pat dažnio apibūdinimus, kaip ir fiksuotam sudėtiniam vaistiniam preparatui.

Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni:	svaigulys.
Kraujagyslių sutrikimai	
Nedažni:	hipotenzija.
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni:	viduriavimas.
Imuninės sistemos sutrikimai	
Reti:	padidėjusio jautrumo reakcijos.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni:	bėrimas, sunkios odos reakcijos įskaitant toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir burnos gleivinės reakcijas.
Reti:	angioneurozinė edema.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni:	artralgija.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni:	ūmus inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos pablogėjimas.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Nedažni:	periferinė edema.
Tyrimai	
Dažni:	hiperkalemija.
Reti:	hemoglobino kiekio sumažėjimas, hematokrito sumažėjimas.
Reti:	kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje.

Skiriant aliskireno pasireiškė angioedemos ir padidėjusio jautrumo reakcijų atvejų. Kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, aliskireno vartojusiems pacientams angioedema ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė retai ir jų pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar palyginamojo vaistinio preparato vartojusių pacientų.

Apie angioneurozinės edemos ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas) atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistui patekus į rinką. Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistų, įskaitant RAAS blokatorius (AKF inhibitorius ar ARB).

Vaistiniam preparatui patekus į rinką taip pat gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas.

Pasireiškus bet kokiems įtariamais padidėjusio jautrumo/angioneurozinės edemos simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, pasireiškus išbėrimui, niežėjimui, dilgėlinei ar patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui, galvos sukimuisi), pacientui reikia nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistui patekus į rinką buvo gauta pranešimų apie artralgijos atvejus. Kartais tai pasireiškė kaip dalis padidėjusio jautrumo reakcijų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Skiriant aliskireno, stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procento). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, pvz., AKFI ir ARB.

Kalio koncentracija serume. Aliskireno vartojantiems pacientams nustatyta padidėjusios kalio koncentracijos serume atveju, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai ir NVNU. Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistui patekus į rinką, buvo gauta pranešimų apie inkstų veiklos sutrikimo ir ūminio inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupių pacientams (žr. 4.4 skyrių). Taip pat buvo gauta pranešimų apie periferinės edemos atvejus, padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje ir sunkias odos reakcijas įskaitant toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir burnos gleivinės reakcijas.

Hidrochlorotiazidas

Hidrochlorotiazidas buvo plačiai skiriamas daugelį metų dažniausiai didesnėmis dozėmis nei tos, kurios yra Sprimeo HCT sudėtyje. Pateiktos nepageidaujamos reakcijos, gautos iš pacientų, gydytų tik tiazidiniais diuretikais, įskaitant hidrochlorotiazidą.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti:	Trombocitopenija, kartais pasireiškianti purpura
Labai reti:	Agranulocitozė, kaulų čiulpų slopinimas, hemolizinė anemija, leukopenija
Dažnis nežinomas:	Aplazinė anemija

Imuninės sistemos sutrikimai

Labai reti:	Padidėjęs jautrumas
-------------	---------------------

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni:	Hipokalemija
Dažni:	Hiperurikemija, hipomagnezemija, hiponatremija
Reti:	Hiperkalcemija, hiperglikemija, diabetinės metabolinės būklės pablogėjimas
Labai reti:	Hipochloreminė alkalozė

Psichikos sutrikimai

Reti:	Depresija, miego sutrikimai
-------	-----------------------------

Nervų sistemos sutrikimai

Reti:	Svaigulys, galvos skausmas, parestezija
-------	---

Akių sutrikimai

Reti:	Regos sutrikimas
Dažnis nežinomas:	Ūminė uždarąjo kampo glaukoma

Širdies sutrikimai

Reti:	Širdies aritmija
-------	------------------

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni:	Ortostatinė hipotenzija
--------	-------------------------

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Labai reti:	Respiracinio distreso sutrikimas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
-------------	--

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni:	Sumažėjęs apetitas, lengvas pykinimas ir vėmimas
Reti:	Nemalonus pojūtis pilve, vidurių užkietėjimas, viduriavimas
Labai reti:	Pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Reti:	Intrahepatinė cholestazė, gelta
-------	---------------------------------

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni:	Dilgėlinė ir kitos bėrimo formos
Reti:	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos
Labai reti:	Į raudonąją vilkligę panaši odos reakcija, odos raudonosios vilkligės atsinaujinimas, nekrotizuojantis vaskulitas ir toksinė epidermio nekrolizė
Dažnis nežinomas:	Daugiaformė eritema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Raumenų spazmai
-------------------	-----------------

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Inkstų funkcijos sutrikimas, ūminis inkstų nepakankamumas
-------------------	---

Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai

Dažni:	Impotencija
--------	-------------

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažnis nežinomas:	Astenija, karščiavimas
-------------------	------------------------

Tyrimai

Labai dažni:	Padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
Reti:	Gliukozurija

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie Sprimeo HCT perdozavusių asmenų gydymą nėra. Labiausia tikėtina, kad perdozavus dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireiškė hipotenzija.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokalemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai yra pykinimas ir mieguistumas. Dėl hipokalemijos gali pasireikšti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu. Jei pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti palaikomąjį gydymą.

Atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, duomenimis nustatyta, kad aliskireno klirensas dializių metu buvo nedidelis (< 2 % geriamojo vaistinio preparato klirenso). Todėl dializių procedūrų nepakanka gydant aliskireno perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sudėtiniai renino inhibitorių (aliskireno) ir diuretikų (hidrochlorotiazido) vaistiniai preparatai, ATC kodas – C09XA52

Sprimeo HCT sudėtyje yra dvi veikliosios antihipertenziniu poveikiu pasižyminčios medžiagos, vartojamos pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdžiui reguliuoti. Aliskirenas priklauso tiesioginio poveikio renino inhibitorių, o hidrochlorotiazidas – tiazidinių diuretikų grupei. Kartu vartojamos šios veikliosios medžiagos pasižymi papildomu antihipertenziniu poveikiu, todėl kraujospūdis mažėja daugiau, negu gydant kuria nors viena medžiaga.

Aliskirenas

Aliskirenas yra geriamasis, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno vartimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kieki. Tuo tarpu kai kiti RAAS slopinantys preparatai (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50–80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais preparatais nuo hipertenzijos. Poveikių PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Aliskireno 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažina tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaiškė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksti ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85–90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką (12 mėnesių); jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės.

Buvo atlikti vaistų derinių tyrimai aliskireno skiriant kartu su diuretiku hidrochlorotiazidu, kalcio kanalų blokatoriumi amlodipinu bei beta adrenoblokatoriumi atenololiu. Šie deriniai buvo veiksmingi ir gerai toleruojami.

9 mėnesių trukmės neprastesnio poveikio nustatymo tyrimo, kuriame dalyvavo 901 pirmine sistoline hipertenzija sergantis senyvas (≥ 65 metų) pacientas, metu buvo palygintas gydymo aliskireno ir gydymo ramiprilu veiksmingumas ir saugumas. 36 savaites pacientams buvo skiriama aliskireno po 150 mg ar 300 mg per parą, arba ramiprilio po 5 mg ar 10 mg per parą, kartu pasirenkamai jiems papildomai buvo skiriama hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg) 12-ąją savaitę ir amlodipino (5 mg ar 10 mg) 22-ąją savaitę. Per 12 savaičių laikotarpį gydant vien aliskirenu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 14,0/5,1 mmHg, lyginant su kraujospūdžio sumažėjimu 11,6/3,6 mmHg ramiprilio vartojusių grupėje; tai rodo, kad pasirinktų dozių ribose aliskireno poveikis yra neprastesnis nei ramiprilio, o sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Vaistų toleravimas buvo panašus abiejose pacientų grupėse, tačiau kosulio atvejų dažniau pranešta ramiprilio vartojusiems pacientams, lyginant su aliskireno vartojusių grupe (atitinkamai, 14,2 % ir 4,4 %), o viduriavimo atvejų dažniau pasireiškė aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su ramiprilio vartojusių grupe (atitinkamai, 6,6 % ir 5,0 %).

8 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 754 hipertenzija sergantiems senyviams (≥ 65 metų) ir labai senyviems pacientams (30 % pacientų buvo ≥ 75 metų) skiriant 75 mg, 150 mg ir 300 mg aliskireno dozes, kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei placebo grupėje. Skiriant 300 mg aliskireno doze, nenustatyta papildomo kraujospūdį mažinančio poveikio, lyginant su 150 mg aliskireno doze. Tiek senyvi, tiek labai senyvi pacientai gerai toleravo visas tris vaisto dozes.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu aliskirenu gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukelė ir pulso dažnio neveikė. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaičių grįžo iki pradinių verčių, tačiau poveiksmio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

36 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, 820 dalyvavusių pacientų, kuriems buvo išeminis kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, prie įprastinio gydymo pridėjus aliskireno ir lyginant su placebo, nenustatyta skilvelio remodeliavimo rodiklių pokyčių, kurie vertinami pagal kairiojo skilvelio galutinį sistolės tūrį.

Bendras mirčių dėl širdies bei kraujagyslių sutrikimų, hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo, pakartotinio miokardo infarkto, insulto ir atgaivinimo po staigios mirties atvejų dažnis buvo panašus aliskireno vartojusių grupėje ir placebo grupėje. Tačiau aliskireno vartojusiems pacientams reikšmingai dažniau nei placebo grupės pacientams pasireiškė hiperkalemijos, hipotenzijos ir sutrikusios inkstų veiklos atvejų.

Palankus aliskireno poveikis širdies ir kraujagyslių bei (arba) inkstų funkcijai buvo vertintas atliekant dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame dalyvavo 8 606 pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga (kai buvo nustatyta proteinurija ir (arba) $GFG < 60$ ml/min/1,73 m²) bei kurie sirgo širdies ir kraujagyslių liga arba pastarąją ligą nesirgo. Prieš pradėdant dalyvauti tyrime daugeliui pacientų arterinis kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas. Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis širdies ir kraujagyslių bei inkstų komplikacijų rodiklis.

Šio tyrimo metu 300 mg aliskireno dozės poveikis buvo lyginamas su placebo jų skiriant kartu su įprastiniu gydymu, kurio sudėtyje buvo arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, arba angiotenzino receptorių blokatorius. Tyrimas nutrauktas anksčiau laiko, kadangi buvo mažai tikėtina, jog tiriamiesiems asmenims aliskireno poveikis būtų naudingas. Preliminarūs tyrimo rezultatai rodė, kad pagrindinės vertinamosios baigties rizikos santykis buvo lygus 1,09 placebo grupės naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 0,97, 1,22, 2-kryptis $p = 0,17$). Be to, aliskireno vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, padidėjo sunkių nepageidaujamų išeičių pasireiškimo dažnis, pavyzdžiui, inkstų komplikacijų (atitinkamai, 4,7 % ir 3,3 %), hiperkalemijos (36,9 % ir 27,1 %), hipotenzijos (18,4 % ir 14,6 %) ir insulto (2,7 % ir 2,0 %). Padidėjęs nemirtino insulto atvejų skaičius buvo pacientams sergantiems inkstų nepakanamumu.

Hidrochlorotiazidas

Tiazidiniai diuretikai daugiausia veikia distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose. Nustatyta, jog žievinėje inkstų dalyje yra didelio afiniteto receptorių, kuriuose yra pirminio prisijungimo vietos, būtinos tiazidinių diuretikų poveikiui pasireikšti ir distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose NaCl reabsorbcijai slopinti. Tiazidiniai diuretikai veikia konkurenciniu būdu blokuodami chlorido jonų prisijungimo vietas ir todėl slopindami natrio ir chlorido jonų transporterį bei trikdydami elektrolitų reabsorbciją. Dėl tiesioginio jų poveikio maždaug vienodai didinamas natrio ir chlorido išsiskyrimas su šlapimu, dėl netiesioginio (diuretinio poveikio) – mažėja kraujo plazmos tūris, todėl didėja renino aktyvumas plazmoje, aldosterono sekrecija ir kalio išsiskyrimas su šlapimu bei mažėja kalio kiekis serume.

Aliskirenas ir hidrochlorotiazidas

Klinikinių tyrimų metu Sprimeo HCT kartą per parą vartojo daugiau kaip 3 900 hipertenzija sergančių pacientų.

Sprimeo HCT, skiriamas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams, sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaiškė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių. Antihipertenzinis poveikis dažniausiai pasireiškia per 1 savaitę, o stipriausias poveikis paprastai stebimas per 4 savaites. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės. Vienkartinės sudėtinio vaistinio preparato dozės antihipertenzinis poveikis tęsėsi 24 valandas. Nutraukus gydymą aliskirenu (kartu su hidrochlorotiazidu ar be jo), kraujospūdis laipsniškai (per 3-4 savaites) grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveiksmio kraujospūdžiui nestebėta.

Sprimeo HCT poveikis buvo tirtas placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu; tyrime dalyvavo 2 762 hipertenzija sirgę pacientai, kurių diastolinis kraujospūdis buvo ≥ 95 mmHg ir < 110 mmHg (vidutinis pradinis kraujospūdis buvo 153,6/99,2 mmHg). Šio tyrimo duomenimis, Sprimeo HCT dozė nuo 150 mg/12,5 mg iki 300 mg/25 mg sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį atitinkamai nuo 17,6/11,9 mmHg iki 21,2/14,3 mmHg, lyginant su 7,5/6,9 mmHg placebo grupėje (poveikis priklausė nuo vaisto dozės). Skiriant sudėtinį vaistinį preparatą, kraujospūdis sumažėjo reikšmingai labiau, nei skiriant tokias pat atskirų aliskireno ir hidrochlorotiazido preparatų dozes. Skiriant sudėtinį aliskireno ir hidrochlorotiazido vaistinį preparatą, buvo neutralizuojamas hidrochlorotiazido sukeltas reaktyvus PRA padidėjimas.

Sprimeo HCT skiriant hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra žymiai padidėjęs kraujospūdis (sistolinis kraujospūdis ≥ 160 mmHg ir (arba) diastolinis kraujospūdis ≥ 100 mmHg), Sprimeo HCT dozė nuo 150 mg/12,5 mg iki 300 mg/25 mg, skiriama be titravimo po monoterapijos, buvo žymiai veiksmingesnė pasiekiant tikslinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį ($< 140/90$ mmHg), lyginant su atitinkamomis monoterapijomis. Šioje tiriamųjų grupėje Sprimeo HCT dozė nuo 150 mg/12,5 mg iki 300 mg/25 mg sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį atitinkamai nuo 20,6/12,4 mmHg iki 24,8/14,5 mmHg; poveikis priklausė nuo vaisto dozės ir buvo reikšmingai didesnis lyginant su atitinkamomis monoterapijomis. Sudėtinio vaistinio preparato saugumas buvo panašus kaip atitinkamų monoterapijų, nepriklausomai nuo hipertenzijos sunkumo ar papildomų širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių buvimo ar jų nebuvimo. Skiriant sudėtinį vaistinį preparatą, hipotenzijos ir su ja susijusių nepageidaujamų reiškinių atvejų pasireiškė nedažnai, o senyviems asmenims jų dažnis nebuvo didesnis.

Klinikinio tyrimo metu tiriant 880 atsitiktinių imčių pacientų, kurių kraujospūdis vartojant 300 mg aliskireno buvo reguliuojamas nepakankamai, sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido 300 mg/25 mg vaistinis preparatas sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį 15,8/11,0 mmHg; šis poveikis buvo reikšmingai stipresnis lyginant su 300 mg aliskireno monoterapija. Klinikinio tyrimo metu tiriant 722 atsitiktinių imčių pacientus, kurių kraujospūdis vartojant 25 mg hidrochlorotiazido buvo reguliuojamas nepakankamai, sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido 300 mg/25 mg vaistinis preparatas sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį 16,78/10,7 mmHg; šis poveikis buvo reikšmingai stipresnis lyginant su 25 mg hidrochlorotiazido monoterapija.

Kito klinikinio tyrimo metu buvo vertinamas gydymo Sprimeo HCT veiksmingumas ir saugumas, tiriant 489 nutukusius hipertenzija sergančius pacientus, kuriems gydymas 25 mg hidrochlorotiazido buvo neveiksmingas (jų pradinis sistolinis ir diastolinis kraujospūdis buvo 149,4/96,8 mmHg). Šiems sunkiai gydomiems pacientams paskyrus Sprimeo HCT, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 15,8/11,9 mmHg, lyginant su 15,4/11,3 mmHg (skiriant irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio), 13,6/10,3 mmHg (skiriant amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio) ir 8,6/7,9 mmHg (skiriant tik hidrochlorotiazido); preparato saugumas buvo panašus kaip hidrochlorotiazido monoterapijos.

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 183 atsitiktinių imčių sunkia hipertenzija sirgę pacientai (vidutinis diastolinis kraujospūdis sėdint buvo ≥ 105 ir < 120 mmHg), metu nustatyta, kad gydymas aliskirenu (prireikus papildomai buvo galima pridėti 25 mg hidrochlorotiazido) yra saugus ir veiksmingai mažina kraujospūdį.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aliskirenas

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1-3 valandų. Absolūtus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2–3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno C_{\max} ir iki 70 % AUC. Pastovi koncentracija plazmoje, vaisto vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5-7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei išgėrus pradinę vaisto dozę.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pastovi koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t.y. didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47–51 %); nuo vaisto koncentracijos tai nepriklauso.

Metabolizmas ir išsiskyrimas

Vidutinis pusinės aliskireno eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (išmatose nustatoma 91 % išgerto radioaktyviais izotopais žymėto vaisto dozės). Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4. Maždaug 0,6 % išgertos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną, vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Tiesinis farmakokinetikos pobūdis

Vaisto ekspozicija didėja šiek tiek labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75–600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir C_{max} padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Nuokrypio nuo dozės ir ekspozicijos priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Hidrochlorotiazidas

Absorbcija

Pavartotas per burną hidrochlorotiazidas absorbuojamas greitai (T_{max} apie 2 valandos). Vartojant terapines dozes, AUC didėjimas yra tiesinis ir proporcingas dozei.

Maisto įtaka hidrochlorotiazido absorbcijai nedidelė ir kliniškai nereikšminga. Pavartojus hidrochlorotiazido per burną, absoliutus biologinis prieinamumas yra 70 %.

Pasiskirstymas

Menamas pasiskirstymo tūris yra 4-8 l/kg. 40-70 % kraujyje cirkuliuojančio hidrochlorotiazido yra susijungusio su serumo baltymais, daugiausia serumo albuminų. Hidrochlorotiazido taip pat kaupiasi eritrocituose (maždaug 3 kartus didesnis kiekis nei kraujo plazmoje).

Metabolizmas ir išsiskyrimas

Hidrochlorotiazidas eliminuojamas daugiausiai nepakitusiu pavidalu. Galutinės hidrochlorotiazido eliminacijos fazės iš plazmos pusinės eliminacijos laikas yra vidutiniškai 6-15 valandų. Skiriant kartotines hidrochlorotiazido dozes jo kinetika nekinta, o vartojant kartą per parą akumuliacija yra minimali. Daugiau kaip 95 % absorbuotos dozės išskiriama su šlapimu, nepakitusiu pavidalu. Inkstinis klirensas susideda iš pasyvios filtracijos ir aktyvaus išskyrimo į inkstų kanalėlį.

Sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido vaistinis preparatas

Išgėrus Primeo HCT tablečių, didžiausios aliskireno koncentracijos kraujo plazmoje susidarymo laiko mediana yra 1 val., o hidrochlorotiazido – 2,5 val.

Primeo HCT absorbcijos greitis ir kiekis atitinka biologinį aliskireno ir hidrochlorotiazido prieinamumą, kai šių veikliųjų medžiagų skiriama atskirai. Maisto įtaka Primeo HCT farmakokinetikai yra panaši kaip veikliųjų medžiagų skiriant atskirai.

Pacientų savybės

Nustatyta, kad Primeo HCT yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės indekso ar etninės grupės.

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl šiems pacientams pradinės Primeo HCT dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie Primeo HCT vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Primeo HCT draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Kai inkstų funkcija sutrikusi, padidėja hidrochlorotiazido didžiausios koncentracijos plazmoje vidurkis ir AUC rodiklio reikšmė, o ekskrecijos pro inkstus greitis sumažėja. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 3 kartus didesnės hidrochlorotiazido AUC rodiklio reikšmės. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 8 kartus didesnės AUC rodiklio reikšmės. Sprimeo HCT draudžiama skirti pacientams, kuriems yra anurija ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 30 ml/min/1,73 m²) ir Sprimeo HCT negalima vartoti kartu su ARB arba AKF inhibitoriais pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3 skyrių).

Aliskireno farmakokinetika ištirta galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės. Pavartojus vienkartinę 300 mg geriamojo aliskireno dozę nustatyta, kad aliskireno farmakokinetika pakito labai nedaug (C_{max} rodiklis pakito mažiau kaip 1,2 karto; o AUC rodiklis padidėjo iki 1,6 karto), lyginant su atitinkamais rodmenimis sveikiems asmenims. GSIL sergantiems pacientams hemodializės atlikimo laikas reikšmingai nekeitė aliskireno farmakokinetikos savybių. Todėl tais atvejais, kai manoma, jog aliskireno būtina skirti GSIL sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, šiems pacientams vaisto dozės koreguoti nereikia. Tačiau aliskireno nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Senyviems pacientams pradinės Sprimeo HCT dozės koreguoti nereikia. Nedaugelio tyrimų duomenimis senyvo amžiaus sveikų ir sergančių hipertenzija tiriamųjų sisteminis hidrochlorotiazido klirensas buvo mažesnis, negu jaunų sveikų savanorių.

Duomenų apie vaisto farmakokinetiką pediatrijoms pacientams nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo aliskireno poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių veiklai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys atitinka žinomą vietinį dirginamąjį vaisto poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį. 2 metų trukmės tyrimo su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimo su transgeninėmis pelėmis duomenimis, kancerogeninio aliskireno poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejis žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistiškai reikšmingi. Aliskirenas nesukelia jokio mutageninio poveikio, toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio. Jo skiriant žiurkėms, toksinio poveikio vaikingumui, prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta.

Siekiant patvirtinti hidrochlorotiazido vartojimą žmonėms, buvo atlikti ikiklinikiniai *in vitro* genotoksiškumo, galimo toksinio poveikio reprodukcijai ir kancerogeniškumo tyrimai su graužikais. Žinomi išsamūs klinikiniai hidrochlorotiazido vartojimo žmonėms duomenys, kurie pateikiami atitinkamuose skyriuose.

2 ir 13 savaičių trukmės toksiškumo tyrimų metu nustatyti duomenys atitiko anksčiau pastebėtus duomenis, kai buvo skiriamos aliskireno arba hidrochlorotiazido monoterapijos. Naujų ar netikėtų duomenų, kurie būtų svarbūs preparato skiriant žmonėms, nenustatyta. 13 savaičių trukmės toksiškumo tyrimo su žiurkėmis metu buvo pastebėta padidėjusi antinksčių liaukų glomerulinės zonos ląstelių vakuolizacija. Šie radiniai nustatyti tik hidrochlorotiazidu gydytiems gyvūnams, jų nerasta tiems gyvūnams, kuriems buvo skiriama tik aliskireno ar tirpiklio. Įrodymų, kad šie radiniai būtų ryškesni skiriant aliskireno ir hidrochlorotiazido preparatų derinio, nerasta, kadangi visiems gyvūnams pasireiškę minėti pokyčiai buvo nesunkūs.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Laktozės monohidratas
Kviečių krakmolos
Povidonas
Magnio stearatas
Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis
Talkas

Tabletės apvalkalas:

Talkas
Hipromeliozė
Makrogolis
Titano dioksidas (E 171)
Geležies oksidas, raudonasis (E 172)
Geležies oksidas, geltonasis (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

24 mėnesiai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

PA/Alu/PVC – Alu lizdinės plokštelės:

Atskira pakuotė, kurioje yra 7, 14, 28, 30, 50 arba 56 tabletės.

Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 90, 98 arba 280 tablečių.

PVC/polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) – Alu lizdinės plokštelės:

Atskira pakuotė, kurioje yra 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 arba 98 tabletės.

Atskira pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 56 x 1 tabletė.

Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 280 tablečių.

Daugiadozė pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 98 x 1 tabletė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių ar stiprumų pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekomis tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/683/021-040

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2011-06-23

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

Pagalbinės medžiagos: vienoje tabletėje yra 25 mg laktozės monohidrato ir 24,5 mg kviečių krakmolo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Baltai violetinės spalvos, abipus išgaubta, ovali plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „CVI“, o kitoje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų pacientų pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Primeo HCT skiriama pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik aliskirenu arba hidrochlorotiazidu, reguliuojamas nepakankamai.

Primeo HCT skiriama pacientams vietoje aliskireno ir hidrochlorotiazido, kai kraujospūdis reguliuojamas pakankamai šių veikliųjų medžiagų vartojant kartu tokiomis pačiomis dozėmis kaip sudėtiniame vaistiniame preparate.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rekomenduojama Primeo HCT dozė yra viena tabletė per parą. Primeo HCT reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Kartu su Primeo HCT negalima vartoti greipfrutų sulčių.

Antihipertenzinis poveikis dažniausiai pasireiškia per vieną savaitę, o stipriausias poveikis paprastai stebimas per 4 savaites.

Dozavimas pacientams, kurių kraujospūdis, gydant aliskireno arba hidrochlorotiazido monoterapija, reguliuojamas nepakankamai

Prieš pradėdant gydymą sudėtinu vaistiniu preparatu, gali būti rekomenduojama individualiai titruoti kiekvienos iš aktyviųjų medžiagų dozę. Kai kliniškai tinkama, vietoje monoterapijos galima iš karto skirti gydymą sudėtinu vaistiniu preparatu.

Primeo HCT 300 mg /12,5 mg gali būti skiriama pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik 300 mg aliskireno ar 12,5 mg hidrochlorotiazido arba Primeo HCT 150 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Jei po 2-4 gydymo savaitių kraujospūdis nereguliuojamas, vaisto dozę galima koreguoti iki didžiausios Sprimeo HCT 300 mg/25 mg per parą dozės. Dozavimas turi būti individualus ir koreguojamas atsižvelgiant į klinikinį paciento atsaką.

Dozavimas skiriant vietoje atskirai vartojamo aliskireno ir hidrochlorotiazido

Dėl patogumo pacientams vietoje atskirų aliskireno ir hidrochlorotiazido preparatų galima skirti fiksuotos sudėties Sprimeo HCT tablete, kurioje yra tokios pačios veikliųjų medžiagų dozės.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra anurija (žr. 4.3 skyrių), bei tiems, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Negalima vartoti Sprimeo HCT kartu su angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB) arba su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais ar pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Sprimeo HCT draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų)

Rekomenduojama pradinė aliskireno dozė senyviems pacientams yra 150 mg. Daugeliui senyvų pacientų padidinus dozę iki 300 mg, klinikai reikšmingo papildomo kraujospūdžio sumažėjimo nepastebėta.

Pediatriniamis pacientams

Sprimeo HCT nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nėra (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių) arba kitiems sulfamidų dariniams.
- Anksčiau pasireiškusį angioneurozinę edemą vartojant aliskireno.
- Paveldėta ar idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).
- Anurija.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai GFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Refrakterinė hipokalemija, hiponatremija, hiperkalcemija ir simptominė hiperurikemija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Kartu vartoti aliskireno su ciklosporinu ir itraconazolu, dviem labai stipriais P-glikoproteino inhibitoriais ir kitais stipriais P-glikoproteino inhibitoriais (pvz., kvinidinu), negalima (žr. 4.5 skyrių).
- Kartu vartoti aliskireno su ARB arba AKF inhibitoriais negalima sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.2, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Gauta pranešimų apie rizikos veiksnių turintiems pacientams pasireiškusių hipotenzijos, sinkopės, insulto, hiperkalemijos ir pakitusios inkstų funkcijos (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) atvejus, ypač vartojant RAAS veikiančių vaistinių preparatų derinių (žr. 5.1 skyrių). Todėl dėl pasireiškiančio dvigubo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo aliskireno nerekomenduojama vartoti kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB).

Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Aliskireno reikėtų atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra sunkus stazinis širdies nepakankamumas (III-IV funkcinės klasės pagal *NYHA* (Niujorko širdies asociacijos) klasifikaciją). Sprimeo HCT reikia atsargiai skirti širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, nes duomenų apie klinikinį veiksmingumą ir saugumą nepakanka.

Angioneurozinė edema

Gauta pranešimų, kad aliskirenu, kaip ir kitais renino bei angiotenzino sistemą veikiančiais preparatais, gydomiems pacientams pasireiškė angioneurozinė edema ar atsirado simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas).

Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistų, įskaitant RAAS blokatorius (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius), vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno vartojimo metu gali būti padidėjusi šio sutrikimo pasireiškimo rizika (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno reikia skirti atsargiai, o gydymo metu (ypatingai pradedant gydyti) šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Jei pasireiškia angioneurozinė edema, Sprimeo HCT vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklas, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, palaikančias atvirus kvėpavimo takus.

Pacientai, kuriems yra natrio ir (arba) skysčių stoka organizme

Pacientams, kuriems yra natrio ir (arba) skysčių stoka organizme, pavyzdžiui tiems, kurie vartoja dideles diuretikų dozes, pradėjus skirti gydymą Sprimeo HCT gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Sprimeo HCT reikia pradėti skirti tik koregavus bet kokią natrio ir (arba) skysčių stokos būklę.

Sprimeo

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydymą Sprimeo HCT reikia pradėti tik prieš tai koregavus hipokalemiją ir bet kokią kartu esančią hipomagnezemiją. Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hipokalemiją arba pasunkinti jau esančią hipokalemiją. Tiazidinių diuretikų reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra padidėjusio kalio netekimo būklių, pavyzdžiui, sergantiems druskų netekimo nefropatijomis ir prerrenaliniu (kardiogeniniu) inkstų funkcijos sutrikimu. Jeigu vartojant hidrochlorotiazido atsiranda hipokalemija, Sprimeo HCT vartojimą būtina nutraukti iki bus atstatytas pastovus kalio kiekis. Sprimeo Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokalemiją, tačiau kartu vartojamas aliskirenas gali ją mažinti. Hipokalemijos pasireiškimo rizika didesnė pacientams, kuriems yra kepenų cirozė ar gausi diurezė, kurie nepakankamai gauna elektrolitų su maistu arba kartu vartoja kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Priešingai, vaistui esant rinkoje, aliskireno vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai bei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su AKF arba ARB inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hiponatremiją ir hipochloreminę alkalozę arba pasunkinti jau esančią hiponatremiją. Pastebėta hiponatremijos, pasireiškiančios neurologiniais simptomais (pykinimu, progresuojančia dezorientacija, apatija), atvejų. Gydymą hidrochlorotiazidu reikia pradėti tik prieš tai koregavus esančią hiponatremiją. Jeigu vartojant Sprimeo HCT pasireiškia sunki ar greitai išsivystanti hiponatremija, gydymą reikia nutraukti ir vaisto nevartoti, kol natrio kiekis kraujyje taps normaliu.

Nėra įrodymų, kad Sprimeo HCT mažina diuretikų sukeltą hiponatremijos pasireiškimą arba apsaugo nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna lengvas, dažniausiai jo koreguoti nereikia.

Visų tiazidinių diuretikų vartojančių pacientų būklę reikia reguliariai stebėti dėl elektrolitų (ypač kalio, natrio ir magnio) pusiausvyros sutrikimo.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nenustatoma. Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenks hiperkalcemija, Sprimeo HCT vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidinėmis diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Inkstų funkcijos sutrikimas ir inksto transplantacija

Tiazidiniai diuretikai lėtine inkstų liga sergantiems pacientams gali skatinti atsirasti azotemiją. Sprimeo HCT skiriant pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama reguliariai tirti elektrolitų (įskaitant kalio), kreatinino ir šlapimo rūgšties koncentracijas serume. Sprimeo Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar anurija (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dozės koreguoti nereikia. Sprimeo Sprimeo

Šiuo metu saugaus Sprimeo HCT vartojimo pacientams, kuriems neseniai persodintas inkstas, patirties nėra.

Aliskireno, kaip ir kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga, cukrinis diabetas arba inkstų liga. Aliskireno negalima vartoti kartu su AKF inhibitoriais arba ARB pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Vaistui patekus į rinką, aliskirenu gydomiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pasireiškė ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atvejų. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, tiazidų reikia skirti atsargiai, kadangi ir nedideli skysčių bei elektrolitų pusiausvyros pokyčiai gali skatinti hepatinės komos išsivystymą. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie Sprimeo HCT vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Klinikinės pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymo Sprimeo HCT patirties nėra.

Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai

300 mg aliskireno skiriant kartu su 200 mg ketokonazolo ar 240 mg verapamilio, aliskireno AUC padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais, tokiais kaip ketokonazolas ar verapamilis (žr. 4.5 skyrių).

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, šio vaistinio preparato, kaip ir kitų kraujagyslių plečiamųjų vaistų, reikia skirti itin atsargiai.

Inkstų arterijos stenozė ir renovaskulinė hipertenzija

Apie Sprimeo HCT skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuojamųjų klinikinių duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais preparatais, yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūmų inkstų nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Sisteminė raudonoji vilkligė

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo sukeltus raudonosios vilkligės paūmėjimo ar suaktyvėjimo atvejus.

Poveikis medžiagų apykaitai ir endokrinei sistemai

Tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo metu gali pakisti gliukozės toleravimas ir padidėti cholesterolio, trigliceridų ir šlapimo rūgšties kiekis serume. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams gali reikėti keisti insulino ar geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių preparatų dozę. Sprimeo Sprimeo HCT kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu (žr. 4.3 skyrių).

Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra simptominė hiperurikemija (žr. 4.3 skyrių). Vartojant hidrochlorotiazido, mažėja šlapimo rūgšties klirensas ir dėl to gali padidėti šlapimo rūgšties kiekis serume bei atsirasti ar pasunkėti hiperurikemija, taip pat gali pasireikšti podagra į tai linkusiems pacientams.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais nežymiai padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenškia hiperkalcemija, Sprimeo HCT vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidiniais diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Padidėjęs jautrumas šviesai

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų vartojantiems pacientams atsiradusius padidėjusio jautrumo šviesai atvejus (žr. 4.8 skyrių). Jeigu gydymo Sprimeo HCT metu atsiranda padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, gydymą rekomenduojama nutraukti. Jeigu gydymas diuretikais privalo būti atnaujinamas, rekomenduojama nuo saulės arba dirbtinių ultravioletinių A (UVA) spindulių saugoti atviras vietas.

Ūminė uždarojo kampo glaukoma

Sulfamidų darinio hidrochlorotiazido vartojimas buvo susijęs su idiosinkrazinės reakcijos pasireiškimu ir dėl to atsiradusia ūmine praeinančia miopija ir ūmine uždarojo kampo glaukoma. Jų simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsirasdavo po kelių valandų ar net po savaitių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma uždarojo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti hidrochlorotiazido vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarojo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusi alergija sulfamidui ar penicilinui.

Bendrasis poveikis

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Sprimeo HCT reikia nutraukti.

Kaip ir vartojant bet kurių antihipertenzinių preparatų, išemine kardiopatija ar išemine širdies ir kraujagyslių liga sergančius pacientus dėl per didelio kraujospūdžio sumažėjimo gali ištikti miokardo infarktas ar insultas.

Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo hidrochlorotiazidui reakcija, bet didesnis pavojus gresia pacientams, sergantiems alergija ir astma.

Pagalbinės medžiagos

Sprimeo HCT sudėtyje yra laktozės. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Sprimeo HCT sudėtyje yra kviečių krakmolo. Tinka sergantiems celiakija. Šio vaisto negalima vartoti kviečiams alergiškiems pacientams (ši liga skiriasi nuo celiakijos).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Informacija apie Sprimeo HCT sąveiką

Kalio koncentracija serume keičiantys vaistiniai preparatai. Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažinamąjį poveikį kompensuoja kalį organizme sulaikantis aliskirenas. Tačiau hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažinamąjį poveikį serume gali stiprinti kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliantys hipokalemiją (pvz., kiti kalio išskyrimą didinantys diuretikai, kortikosteroidai, vidurių laisvinamieji preparatai, adrenokortikotropinis hormonas (AKTH), amfotericinas, karbenoksolonas, penicilinas G, salicilo rūgšties dariniai). Priešingai, vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliumi, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme. Jei Sprimeo HCT skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais preparatais), rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), pvz., selektyvūs ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitoriai, acetilsalicilo rūgštis bei neselektyvūs NVNU: NVNU gali mažinti aliskireno, kaip ir kitų renino bei angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, antihipertenzinį poveikį. NVNU gali mažinti hidrochlorotiazido diuretinį ir antihipertenzinį poveikį.

Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviems pacientams), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas ir hidrochlorotiazidas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo pasireiškimą (pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl Sprimeo HCT kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams.

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai: Sprimeo HCT kraujospūdžio mažinamasis poveikis gali sustiprėti, kai jo skiriama kartu su kitais antihipertenziniais preparatais.

Papildoma informacija apie aliskireno sąveiką su kitais vaistiniais preparatais

Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Klinikinių farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama aliskireno sąveika su šiais preparatais: acenokumaroliu, atenoliu, celekoksibu, fenofibratu, pioglitazonu, alopurinoliu, izosorbido-5-mononitratu, digoksinu, metforminu, amlodipinu, atorvastatinu, cimetidinu ir hidrochlorotiazidu. Kliniškai reikšmingos sąveikos nenustatyta. Todėl aliskireno ar šių kartu vartojamų vaistinių preparatų dozių koreguoti nereikia.

Su P-glikoproteinu susijusi vaistų sąveika. Iki klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad rifampicinas, kuris yra P-gp induktorius, sumažino aliskireno biologinį prieinamumą apytiksliai iki 50 %. Kiti P-gp induktoriai (jonazolės preparatai) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios vaistų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

Stiprūs P-gp inhibitoriai. Vaistų vienkartinių dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) C_{\max} maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Sveikiems savanoriams itrakonazolas (100 mg) didina aliskireno (150 mg) AUC ir C_{\max} atitinkamai 6,5 karto ir 5,8 karto. Todėl aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai. Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg) ar verapamilium (240 mg), aliskireno (AUC) padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Skiriant kartu su ketokonazolu ar verapamilium, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t.y. dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su tulžimi. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu, verapamilium ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amiodaronu).

P-gp substratai arba silpni inhibitoriai. Reikšmingos sąveikos su atenoliu, digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pastoviai aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir C_{max} padidėjo 50 %.

Organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. *Organic anion transporting polypeptide – OATP*) *inhibitoriai:* Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskirenas gali būti organinių anijonų pernašos polipeptidų substratu. Todėl yra tikimybė, kad gali pasireikšti kartu vartojamų OATP inhibitorių ir aliskireno sąveika (žr. informaciją apie sąveiką su greipfrutų sultimis).

Greipfrutų sultys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su aliskirenu, sumažėjo pastarojo AUC ir C_{max} rodmenys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo 61 %, o vartojant kartu su 300 mg aliskireno – 38 %. Tikėtina, kad šis sumažėjimas pasireiškia dėl greipfrutų sulčių sukeliama aliskireno rezorbcijos slopinimo virškinimo trakte, veikiant per organinių anijonų pernašos polipeptidą. Kadangi yra padidėjusi neveiksmingo gydymo rizika, greipfrutų sulčių negalima vartoti kartu su Spriemo HCT.

Furozemidas. Aliskireno paskyrus kartu su furozemidu, pastarojo AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 28 % ir 49 %. Todėl pradedant skirti furozemidą ar keičiant jo dozę, rekomenduojama stebėti jo poveikį, kad būtų išvengta galimo nepakankamo diurezinio poveikio, kai yra skysčių pertekliaus organizme būklės.

Varfarinas. Aliskireno poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

Sąveika su maistu. Daug riebalų turintis maistas ženkliai sumažina aliskireno absorbciją.

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką su kitais vaistiniais preparatais
Su tiazidinėmis diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti kartu vartojami vaistiniai preparatai.

Ličio preparatai: tiazidai mažina ličio inkstų klirenso, todėl vartojant hidrochlorotiazido gali būti didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė; ličio preparatų kartu su hidrochlorotiazidu vartoti nerekomenduojama; jei tokį derinį skirti būtina, patariama atidžiai sekti ličio koncentraciją kraujo serume.

Vaistiniai preparatai, galintys sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (torsades de pointes): dėl padidėjusios hipokalemijos pasireiškimo rizikos, hidrochlorotiazido reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (*torsades de pointes*), ypač kartu su Ia klasės ir III klasės antiaritminiais preparatais ir kai kuriais vaistiniais preparatais nuo psichozės.

Vaistiniai preparatai, keičiantys natrio koncentraciją serume: hiponatremiją sukeltantį diuretikų poveikį gali stiprinti kartu vartojami vaistiniai preparatai, pavyzdžiui, antidepresantai, preparatai nuo psichozės, preparatai nuo epilepsijos ir kiti. Reikia laikytis atsargumo priemonių, jeigu šių vaistinių preparatų skiriama ilgą laiką.

Kraujospūdį didinantys aminai (pvz., noradrenalinai, adrenalinas): hidrochlorotiazidas gali sumažinti organizmo atsaką į kraujospūdį didinančius aminos (pvz., noradrenaliną). Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma ir nepakankama, kad negalima būtų jų vartoti.

Digoksinas ar kiti rusmenės glikozidai: tiazido sukelta hipokalemija arba hipomagnezemija (kaip nepageidaujamas jų poveikis) gali skatinti atsirasti rusmenės glikozidų sukeltą širdies aritmiją.

Vitaminas D ir kalcio druskos: tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojant kartu su vitaminu D arba kalcio druskomis, gali didėti kalcio kiekis kraujo serume. Tiazidinių diuretikų vartojant kartu su minėtomis medžiagomis, didėja kalcio reabsorbcija inkstų kanalėliuose ir gali pasireikšti hiperkalcemija tiems pacientams, kuriems jau yra padidėjusi rizika pasireikšti šiam sutrikimui (pvz., sergantiesiems hiperparatiroze, vėžinėmis ligomis ar tiems, kuriems yra vitamino D apykaitos sutrikimų).

Preparatai nuo cukrinio diabeto (pvz., insulinai ir geriamieji preparatai nuo cukrinio diabeto): tiazidai gali keisti gliukozės toleranciją. Gali reikėti koreguoti vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę (žr. 4.4 skyrių). Metforminas turi būti vartojamas atsargiai, nes galimai pasireiškus su hidrochlorotiazido vartojimu susijusiam funkciniam inkstų nepakankamumui, gali padidėti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika.

Beta adrenoblokatoriai ir diazoksidas: kartu vartojant tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, ir beta-adrenoreceptorių blokatorių gali padidėti hiperglikemijos atsiradimo pavojus. Tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sustiprinti gliukozės kiekį kraujyje didinantį diazoksido poveikį.

Vaistiniai preparatai podagrai gydyti: gali tekti koreguoti šlapimo rūgštį iš organizmo išskiriančių vaistinių preparatų dozę, nes hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Gali tekti didinti probenecido arba sulfonpirazono dozę. Kartu vartojami tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali padidinti padidėjusio jautrumo reakcijos alopurinoliui pasireiškimo dažnį.

Anticholinerginiai preparatai ir kiti skrandžio ištuštinimą lėtinantys vaistiniai preparatai: preparatai (pvz., atropinas, biperidenas), slopindami skrandžio ir žarnų motoriką ir lėtindami skrandžio ištuštinimą, gali padidinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tikėtina, kad prokinetiškai veikiančios medžiagos (pvz., cisapridas), atvirkščiai, gali mažinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą.

Amantadinas: tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali padidinti amantadino sukeltamų nepageidaujamų reakcijų pavojų.

Jonų apsikaitimo dervos: kolestiraminas ir kolestipolis mažina tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, absorbciją. Dėl to gali pasireikšti nepakankamas terapinis tiazidinių diuretikų poveikis. Tačiau šią sąveiką galima sumažinti paskirstant hidrochlorotiazido ir dervų dozavimą, pavyzdžiui, kad hidrochlorotiazidas būtų skiriamas bent 4 valandas prieš arba 4–6 valandas po dervų vartojimo.

Citotoksiniai vaistiniai preparatai: tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sumažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų sukeltą mieloidinio audinio funkcijos slopinimą.

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenis atpalaiduojantys preparatai: tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, stiprina skeleto raumenis atpalaiduojančių preparatų, tokių kaip kurare darinių, poveikį.

Alkoholis, barbitūratai ir narkotinės medžiagos: kartu vartojant tiazidinių diuretikų su medžiagomis, kurios taip pat mažina kraujospūdį (pvz., mažina simpatinės centrinės nervų sistemos aktyvumą ar tiesiogiai plečia kraujagysles), gali pasunkėti ortostatinė hipotenzija.

Metildopa: gauta pavienių pranešimų apie hemolizinės anemijos pasireiškimą, susijusį vartojant hidrochlorotiazidą kartu su metildopa.

Kontrastiniai preparatai, kuriuose yra jodo: dėl diuretikų vartojimo pasireiškusios dehidratacijos atveju padidėja ūminio inkstų nepakankamumo rizika, ypač vartojant dideles jodo preparatų dozes. Prieš tokių preparatų vartojimą pacientui būtina atnaujinti skysčių kieki.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio aliskireno poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai RAAS veikiančių preparatų vartojimas antrojo ir trečiojo nėštumo trimestru metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Duomenų apie hidrochlorotiazido vartojimą nėštumo metu, ypač pirmąjį trimestrą, nepakanka. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai.

Hidrochlorotiazidas prasiskverbia pro placentą. Dėl farmakologinio veikimo mechanizmo, antrą ir trečią nėštumo trimestrą vartojamas hidrochlorotiazidas gali susilpninti vaisiaus – placentos perfuziją, todėl ir sukelti nepageidaujamą poveikį vaisiui ir naujagimiui, pvz., gali atsirasti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas ir trombocitopenija.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti gestacinės (sukeltos nėštumo) edemos, gestacinės hipertenzijos ar preeklampsijos gydymui, nes gali sumažėti plazmos tūris ir atsirasti placentos hipoperfuzija be naudingo poveikio ligos eigai.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti pirminės arterinės hipertenzijos gydymui nėščioms moterims, išskyrus retus atvejus, kai negali būti taikomas joks kitas gydymas.

Specifinių aliskireno ir hidrochlorotiazido derinio klinikinių tyrimų neatlikta, todėl Sprimeo HCT negalima vartoti pirmuoju nėštumo trimestru arba ketinančioms pastoti moterims, o antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Planuojančioms pastoti moterims gydymą reikia keisti kitais tinkamais preparatais. Jei vartodama Sprimeo HCT moteris pastoja, vaisto vartojimą reikia kaip galima greičiau nutraukti.

Žindymas

SprimeoAr aliskireno išsiskiria į žindyvės pieną, nežinoma. Aliskireno išsiskiria į žiurkių pieną.

Nedidelis hidrochlorotiazido kiekis patenka į motinos pieną. Didelės tiazidinių diuretikų dozės sukelia intensyvią diurezę ir todėl gali slopinti motinos pieno gamybą.

Žindymo laikotarpiu skirti Sprimeo HCT nerekomenduojama. Jeigu Sprimeo HCT yra skiriamas žindymo laikotarpiu, reikia vartoti kaip galima mažesnes vaisto dozes.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Sprimeo HCT neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant vaistus nuo hipertenzijos retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar mieguistumas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido vaistinis preparatas

Sprimeo HCT saugumas buvo ištirtas 9 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 3 900 pacientų (iš kurių daugiau kaip 700 buvo gydomi ilgiau kaip 6 mėnesius, o 190 – ilgiau kaip 1 metus), metu. Nepageidujamų reakcijų pasireiškimo dažnis nebuvo susijęs su pacientų lytimi, amžiumi, kūno masės indeksu, rase ar etnine grupe. Skiriant iki 300 mg/25 mg Sprimeo HCT dozę, bendras nepageidujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip placebo grupėje. Nepageidujamos reakcijos paprastai buvo lengvos ir praeinančios; tik retkarčiais dėl jų prirėikė nutraukti gydymą. Dažniausiai pastabėta nepageidujama reakcija vartojant Sprimeo HCT yra viduriavimas. Skiriant Sprimeo HCT (aliskireno ir hidrochlorotiazido), gali pasireikšti kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidujamų reakcijų vartojant Sprimeo HCT, kurios pateiktos atskiruose paragrafuose kiekvienai veikliajai medžiagai.

Toliau išvardytų šalutinių poveikių dažnis vertinamas naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni:	viduriavimas
--------	--------------

Viduriavimas: viduriavimas yra nuo dozės priklausoma aliskirenui būdinga nepageidujama reakcija. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, Sprimeo HCT gydytiems pacientams viduriavimo pasireiškimo dažnis buvo 1,3 %, lyginant su 1,4 % aliskirenu gydytų pacientų ar 1,9 % hidrochlorotiazidu gydytų pacientų grupėse.

Kalio koncentracija serume: didelės apimties placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo duomenimis, daugeliui pacientų priešingai aliskireno (150 mg ar 300 mg dozės) ir hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg dozės) poveikis kalio kiekiui serume kompensavo vienas kitą. Kai kuriems pacientams gali vyrauti vienas iš šių poveikių. Rizikos grupės pacientams reikia reguliariai tinkamais intervalais tirti kalio kiekį serume, kad būtų nustatyta sutrikusi elektrolitų pusiausvyra (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Skiriant Sprimeo HCT, gali pasireikšti kitų, kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų, nors klinikinių tyrimų metu jų ir nebuvo nustatyta.

Aliskirenas

Skiriant iki 300 mg aliskireno dozę, bendras nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip placebo grupėje. Nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo lengvos ir praeinančios; tik retkarčiais dėl jų pririekė nutraukti gydymą. Dažniausia nepageidaujama reakcija yra viduriavimas.

Žinomos aliskireno sukeltos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pateikiamoje lentelėje, naudojant tokius pat dažnio apibūdinimus, kaip ir fiksuotam sudėtiniam vaistiniam preparatui.

Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni:	svaigulys.
Kraujagyslių sutrikimai	
Nedažni:	hipotenzija.
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni:	viduriavimas.
Imuninės sistemos sutrikimai	
Reti:	padidėjusio jautrumo reakcijos.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni:	bėrimas, sunkios odos reakcijos įskaitant toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir burnos gleivinės reakcijas.
Reti:	angioneurozinė edema.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni:	artralgija.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni:	ūmus inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos pablogėjimas.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Nedažni:	periferinė edema.
Tyrimai	
Dažni:	hiperkalėmija.
Reti:	hemoglobino kiekio sumažėjimas, hematokrito sumažėjimas.
Reti:	kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje.

Skiriant aliskireno pasireiškė angioedemos ir padidėjusio jautrumo reakcijų atvejų. Kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, aliskireno vartojusiems pacientams angioedema ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė retai ir jų pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar palyginamojo vaistinio preparato vartojusių pacientų.

Apie angioneurozinės edemos ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas) atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistui patekus į rinką. Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistų, įskaitant RAAS blokatorius (AKF inhibitorius ar ARB).

Vaistiniam preparatui patekus į rinką taip pat gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas.

Pasireiškus bet kokiems įtariamais padidėjusio jautrumo/angioneurozinės edemos simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, pasireiškus išbėrimui, niežėjimui, dilgėlinei ar patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui, galvos sukimuisi), pacientui reikia nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistui patekus į rinką buvo gauta pranešimų apie artralgijos atvejus. Kartais tai pasireiškė kaip dalis padidėjusio jautrumo reakcijų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Skiriant aliskireno, stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procento). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, pvz., AKFI ir ARB.

Kalio koncentracija serume. Aliskireno vartojantiems pacientams nustatyta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai ir NVNU. Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistui patekus į rinką, buvo gauta pranešimų apie inkstų veiklos sutrikimo ir ūminio inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupių pacientams (žr. 4.4 skyrių). Taip pat buvo gauta pranešimų apie periferinės edemos atvejus, padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje ir sunkias odos reakcijas įskaitant toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir burnos gleivinės reakcijas.

Hidrochlorotiazidas

Hidrochlorotiazidas buvo plačiai skiriamas daugelį metų dažniausiai didesnėmis dozėmis nei tos, kurios yra Sprimeo HCT sudėtyje. Pateiktos nepageidaujamos reakcijos, gautos iš pacientų, gydytų tik tiazidiniais diuretikais, įskaitant hidrochlorotiazidą.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti:	Trombocitopenija, kartais pasireiškianti purpura
Labai reti:	Agranulocitozė, kaulų čiulpų slopinimas, hemolizinė anemija, leukopenija
Dažnis nežinomas:	Aplazinė anemija

Imuninės sistemos sutrikimai

Labai reti:	Padidėjęs jautrumas
-------------	---------------------

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni:	Hipokalemija
Dažni:	Hiperurikemija, hipomagnezemija, hiponatremija
Reti:	Hiperkalcemija, hiperglikemija, diabetinės metabolinės būklės pablogėjimas
Labai reti:	Hipochloreminė alkalozė

Psichikos sutrikimai

Reti:	Depresija, miego sutrikimai
-------	-----------------------------

Nervų sistemos sutrikimai

Reti:	Svaigulys, galvos skausmas, parestezija
-------	---

Akių sutrikimai

Reti:	Regos sutrikimas
Dažnis nežinomas:	Ūminė uždarąjo kampo glaukoma

Širdies sutrikimai

Reti:	Širdies aritmija
-------	------------------

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni:	Ortostatinė hipotenzija
--------	-------------------------

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpplaučio sutrikimai

Labai reti:	Respiracinio distreso sutrikimas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
-------------	--

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni:	Sumažėjęs apetitas, lengvas pykinimas ir vėmimas
Reti:	Nemalonus pojūtis pilve, vidurių užkietėjimas, viduriavimas
Labai reti:	Pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Reti:	Intrahepatinė cholestazė, gelta
-------	---------------------------------

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni:	Dilgėlinė ir kitos bėrimo formos
Reti:	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos
Labai reti:	Į raudonąją vilkligę panaši odos reakcija, odos raudonosios vilkligės atsinaujinimas, nekrotizuojantis vaskulitas ir toksinė epidermio nekrolizė
Dažnis nežinomas:	Daugiaformė eritema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Raumenų spazmai
-------------------	-----------------

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Inkstų funkcijos sutrikimas, ūminis inkstų nepakankamumas
-------------------	---

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Dažni:	Impotencija
--------	-------------

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažnis nežinomas:	Astenija, karščiavimas
-------------------	------------------------

Tyrimai

Labai dažni:	Padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
Reti:	Gliukozurija

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie Sprimeo HCT perdozavusių asmenų gydymą nėra. Labiausia tikėtina, kad perdozavus dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireišk hipotenzija.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokalemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai yra pykinimas ir mieguistumas. Dėl hipokalemijos gali pasireikšti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu. Jei pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti palaikomąjį gydymą.

Atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, duomenimis nustatyta, kad aliskireno klirensas dializių metu buvo nedidelis (< 2 % geriamojo vaistinio preparato klirenso). Todėl dializių procedūrų nepakanka gydant aliskireno perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sudėtiniai renino inhibitorių (aliskireno) ir diuretikų (hidrochlorotiazido) vaistiniai preparatai, ATC kodas – C09XA52

Sprimeo HCT sudėtyje yra dvi veikliosios antihipertenziniu poveikiu pasižyminčios medžiagos, vartojamos pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdžiui reguliuoti. Aliskirenas priklauso tiesioginio poveikio renino inhibitorių, o hidrochlorotiazidas – tiazidinių diuretikų grupei. Kartu vartojamos šios veikliosios medžiagos pasižymi papildomu antihipertenziniu poveikiu, todėl kraujospūdis mažėja daugiau, negu gydant kuria nors viena medžiaga.

Aliskirenas

Aliskirenas yra geriamasis, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno vartimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kieki. Tuo tarpu kai kiti RAAS slopinantys preparatai (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50–80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais preparatais nuo hipertenzijos. Poveikių PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Aliskireno 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaiškė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksčiau ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85–90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką (12 mėnesių); jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės.

Buvo atlikti vaistų derinių tyrimai aliskireno skiriant kartu su diuretiku hidrochlorotiazidu, kalcio kanalų blokatoriumi amlodipinu bei beta adrenoblokatoriumi atenololiu. Šie deriniai buvo veiksmingi ir gerai toleruojami.

9 mėnesių trukmės neprastesnio poveikio nustatymo tyrimo, kuriame dalyvavo 901 pirmine sistoline hipertenzija sergantis senyvas (≥ 65 metų) pacientas, metu buvo palygintas gydymo aliskireno ir gydymo ramiprilu veiksmingumas ir saugumas. 36 savaites pacientams buvo skiriama aliskireno po 150 mg ar 300 mg per parą, arba ramiprilio po 5 mg ar 10 mg per parą, kartu pasirenkamai jiems papildomai buvo skiriama hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg) 12-ąją savaitę ir amlodipino (5 mg ar 10 mg) 22-ąją savaitę. Per 12 savaičių laikotarpį gydant vien aliskirenu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 14,0/5,1 mmHg, lyginant su kraujospūdžio sumažėjimu 11,6/3,6 mmHg ramiprilio vartojusių grupėje; tai rodo, kad pasirinktų dozių ribose aliskireno poveikis yra neprastesnis nei ramiprilio, o sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Vaistų toleravimas buvo panašus abiejose pacientų grupėse, tačiau kosulio atvejų dažniau pranešta ramiprilio vartojusiems pacientams, lyginant su aliskireno vartojusių grupe (atitinkamai, 14,2 % ir 4,4 %), o viduriavimo atvejų dažniau pasireiškė aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su ramiprilio vartojusių grupe (atitinkamai, 6,6 % ir 5,0 %).

8 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 754 hipertenzija sergantiems senyviams (≥ 65 metų) ir labai senyviems pacientams (30 % pacientų buvo ≥ 75 metų) skiriant 75 mg, 150 mg ir 300 mg aliskireno dozes, kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei placebo grupėje. Skiriant 300 mg aliskireno doze, nenustatyta papildomo kraujospūdį mažinančio poveikio, lyginant su 150 mg aliskireno doze. Tiek senyvi, tiek labai senyvi pacientai gerai toleravo visas tris vaisto dozes.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu aliskirenu gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukelė ir pulso dažnio neveikė. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaičių grįžo iki pradinių verčių, tačiau poveiksmio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

36 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, 820 dalyvavusių pacientų, kuriems buvo išeminis kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, prie įprastinio gydymo pridėjus aliskireno ir lyginant su placebo, nenustatyta skilvelio remodeliavimo rodiklių pokyčių, kurie vertinami pagal kairiojo skilvelio galutinį sistolės tūrį.

Bendras mirčių dėl širdies bei kraujagyslių sutrikimų, hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo, pakartotinio miokardo infarkto, insulto ir atgaivinimo po staigios mirties atvejų dažnis buvo panašus aliskireno vartojusių grupėje ir placebo grupėje. Tačiau aliskireno vartojusiems pacientams reikšmingai dažniau nei placebo grupės pacientams pasireiškė hiperkalemijos, hipotenzijos ir sutrikusios inkstų veiklos atvejų.

Palankus aliskireno poveikis širdies ir kraujagyslių bei (arba) inkstų funkcijai buvo vertintas atliekant dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame dalyvavo 8 606 pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga (kai buvo nustatyta proteinurija ir (arba) $GFG < 60$ ml/min/1,73 m²) bei kurie sirgo širdies ir kraujagyslių liga arba pastarąją ligą nesirgo. Prieš pradėdant dalyvauti tyrime daugeliui pacientų arterinis kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas. Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis širdies ir kraujagyslių bei inkstų komplikacijų rodiklis.

Šio tyrimo metu 300 mg aliskireno dozės poveikis buvo lyginamas su placebo jų skiriant kartu su įprastiniu gydymu, kurio sudėtyje buvo arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, arba angiotenzino receptorių blokatorius. Tyrimas nutrauktas anksčiau laiko, kadangi buvo mažai tikėtina, jog tiriamiesiems asmenims aliskireno poveikis būtų naudingas. Preliminarūs tyrimo rezultatai rodė, kad pagrindinės vertinamosios baigties rizikos santykis buvo lygus 1,09 placebo grupės naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 0,97, 1,22, 2-kryptis $p = 0,17$). Be to, aliskireno vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, padidėjo sunkių nepageidaujamų išeičių pasireiškimo dažnis, pavyzdžiui, inkstų komplikacijų (atitinkamai, 4,7 % ir 3,3 %), hiperkalemijos (36,9 % ir 27,1 %), hipotenzijos (18,4 % ir 14,6 %) ir insulto (2,7 % ir 2,0 %). Padidėjęs nemirtino insulto atvejų skaičius buvo pacientams sergantiems inkstų nepakanamumu.

Hidrochlorotiazidas

Tiazidiniai diuretikai daugiausia veikia distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose. Nustatyta, jog žievinėje inkstų dalyje yra didelio afiniteto receptorių, kuriuose yra pirminio prisijungimo vietos, būtinos tiazidinių diuretikų poveikiui pasireikšti ir distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose NaCl reabsorbcijai slopinti. Tiazidiniai diuretikai veikia konkurenciniu būdu blokuodami chlorido jonų prisijungimo vietas ir todėl slopindami natrio ir chlorido jonų transporterį bei trikdydami elektrolitų reabsorbciją. Dėl tiesioginio jų poveikio maždaug vienodai didinamas natrio ir chlorido išsiskyrimas su šlapimu, dėl netiesioginio (diuretinio poveikio) – mažėja kraujo plazmos tūris, todėl didėja renino aktyvumas plazmoje, aldosterono sekrecija ir kalio išsiskyrimas su šlapimu bei mažėja kalio kiekis serume.

Aliskirenas ir hidrochlorotiazidas

Klinikinių tyrimų metu Sprimeo HCT kartą per parą vartojo daugiau kaip 3 900 hipertenzija sergančių pacientų.

Sprimeo HCT, skiriamas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams, sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaiškė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių. Antihipertenzinis poveikis dažniausiai pasireiškia per 1 savaitę, o stipriausias poveikis paprastai stebimas per 4 savaites. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės. Vienkartinės sudėtinio vaistinio preparato dozės antihipertenzinis poveikis tęsėsi 24 valandas. Nutraukus gydymą aliskirenu (kartu su hidrochlorotiazidu ar be jo), kraujospūdis laipsniškai (per 3-4 savaites) grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveiksmio kraujospūdžiui nestebėta.

Sprimeo HCT poveikis buvo tirtas placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu; tyrime dalyvavo 2 762 hipertenzija sirgę pacientai, kurių diastolinis kraujospūdis buvo ≥ 95 mmHg ir < 110 mmHg (vidutinis pradinis kraujospūdis buvo 153,6/99,2 mmHg). Šio tyrimo duomenimis, Sprimeo HCT dozė nuo 150 mg/12,5 mg iki 300 mg/25 mg sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį atitinkamai nuo 17,6/11,9 mmHg iki 21,2/14,3 mmHg, lyginant su 7,5/6,9 mmHg placebo grupėje (poveikis priklausė nuo vaisto dozės). Skiriant sudėtinį vaistinį preparatą, kraujospūdis sumažėjo reikšmingai labiau, nei skiriant tokias pat atskirų aliskireno ir hidrochlorotiazido preparatų dozes. Skiriant sudėtinį aliskireno ir hidrochlorotiazido vaistinį preparatą, buvo neutralizuojamas hidrochlorotiazido sukeltas reaktyvus PRA padidėjimas.

Primeo HCT skiriant hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra žymiai padidėjęs kraujospūdis (sistolinis kraujospūdis ≥ 160 mmHg ir (arba) diastolinis kraujospūdis ≥ 100 mmHg), Primeo HCT dozė nuo 150 mg/12,5 mg iki 300 mg/25 mg, skiriama be titravimo po monoterapijos, buvo žymiai veiksmingesnė pasiekiant tikslinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį ($< 140/90$ mmHg), lyginant su atitinkamomis monoterapijomis. Šioje tiriamųjų grupėje Primeo HCT dozė nuo 150 mg/12,5 mg iki 300 mg/25 mg sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį atitinkamai nuo 20,6/12,4 mmHg iki 24,8/14,5 mmHg; poveikis priklausė nuo vaisto dozės ir buvo reikšmingai didesnis lyginant su atitinkamomis monoterapijomis. Sudėtinio vaistinio preparato saugumas buvo panašus kaip atitinkamų monoterapijų, nepriklausomai nuo hipertenzijos sunkumo ar papildomų širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių buvimo ar jų nebuvimo. Skiriant sudėtinį vaistinį preparatą, hipotenzijos ir su ja susijusių nepageidaujamų reiškinių atvejų pasireiškė nedažnai, o senyviems asmenims jų dažnis nebuvo didesnis.

Klinikinio tyrimo metu tiriant 880 atsitiktinių imčių pacientų, kurių kraujospūdis vartojant 300 mg aliskireno buvo reguliuojamas nepakankamai, sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido 300 mg/25 mg vaistinis preparatas sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį 15,8/11,0 mmHg; šis poveikis buvo reikšmingai stipresnis lyginant su 300 mg aliskireno monoterapija. Klinikinio tyrimo metu tiriant 722 atsitiktinių imčių pacientus, kurių kraujospūdis vartojant 25 mg hidrochlorotiazido buvo reguliuojamas nepakankamai, sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido 300 mg/25 mg vaistinis preparatas sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį 16,78/10,7 mmHg; šis poveikis buvo reikšmingai stipresnis lyginant su 25 mg hidrochlorotiazido monoterapija.

Kito klinikinio tyrimo metu buvo vertinamas gydymo Primeo HCT veiksmingumas ir saugumas, tiriant 489 nutukusius hipertenzija sergančius pacientus, kuriems gydymas 25 mg hidrochlorotiazido buvo neveiksmingas (jų pradinis sistolinis ir diastolinis kraujospūdis buvo 149,4/96,8 mmHg). Šiems sunkiai gydomiems pacientams paskyrus Primeo HCT, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 15,8/11,9 mmHg, lyginant su 15,4/11,3 mmHg (skiriant irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio), 13,6/10,3 mmHg (skiriant amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio) ir 8,6/7,9 mmHg (skiriant tik hidrochlorotiazido); preparato saugumas buvo panašus kaip hidrochlorotiazido monoterapijos.

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 183 atsitiktinių imčių sunkia hipertenzija sirgę pacientai (vidutinis diastolinis kraujospūdis sėdint buvo ≥ 105 ir < 120 mmHg), metu nustatyta, kad gydymas aliskirenu (prireikus papildomai buvo galima pridėti 25 mg hidrochlorotiazido) yra saugus ir veiksmingai mažina kraujospūdį.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aliskirenas

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1-3 valandų. Absolūtus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2–3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno C_{max} ir iki 70 % AUC. Pastovi koncentracija plazmoje, vaisto vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5-7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei išgėrus pradinę vaisto dozę.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pastovi koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t.y. didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47–51 %); nuo vaisto koncentracijos tai nepriklauso.

Metabolizmas ir išsiskyrimas

Vidutinis pusinės aliskireno eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (išmatose nustatoma 91 % išgerto radioaktyviais izotopais žymėto vaisto dozės). Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4. Maždaug 0,6 % išgertos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną, vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Tiesinis farmakokinetikos pobūdis

Vaisto ekspozicija didėja šiek tiek labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75–600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir C_{max} padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Nuokrypio nuo dozės ir ekspozicijos priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Hidrochlorotiazidas

Absorbcija

Pavartotas per burną hidrochlorotiazidas absorbuojamas greitai (T_{max} apie 2 valandos). Vartojant terapines dozes, AUC didėjimas yra tiesinis ir proporcingas dozei.

Maisto įtaka hidrochlorotiazido absorbcijai nedidelė ir kliniškai nereikšminga. Pavartojus hidrochlorotiazido per burną, absoliutus biologinis prieinamumas yra 70 %.

Pasiskirstymas

Menamas pasiskirstymo tūris yra 4-8 l/kg. 40-70 % kraujyje cirkuliuojančio hidrochlorotiazido yra susijungusio su serumo baltymais, daugiausia serumo albuminų. Hidrochlorotiazido taip pat kaupiasi eritrocituose (maždaug 3 kartus didesnis kiekis nei kraujo plazmoje).

Metabolizmas ir išsiskyrimas

Hidrochlorotiazidas eliminuojamas daugiausiai nepakitusiu pavidalu. Galutinės hidrochlorotiazido eliminacijos fazės iš plazmos pusinės eliminacijos laikas yra vidutiniškai 6-15 valandų. Skiriant kartotines hidrochlorotiazido dozes jo kinetika nekinta, o vartojant kartą per parą akumuliacija yra minimali. Daugiau kaip 95 % absorbuotos dozės išskiriama su šlapimu, nepakitusiu pavidalu. Inkstinis klirensas susideda iš pasyvios filtracijos ir aktyvaus išskyrimo į inkstų kanalėlį.

Sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido vaistinis preparatas

Išgėrus Primeo HCT tablečių, didžiausios aliskireno koncentracijos kraujo plazmoje susidarymo laiko mediana yra 1 val., o hidrochlorotiazido – 2,5 val.

Primeo HCT absorbcijos greitis ir kiekis atitinka biologinį aliskireno ir hidrochlorotiazido prieinamumą, kai šių veikliųjų medžiagų skiriama atskirai. Maisto įtaka Primeo HCT farmakokinetikai yra panaši kaip veikliųjų medžiagų skiriant atskirai.

Pacientų savybės

Nustatyta, kad Primeo HCT yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės indekso ar etninės grupės.

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl šiems pacientams pradinės Primeo HCT dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie Primeo HCT vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Primeo HCT draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Kai inkstų funkcija sutrikusi, padidėja hidrochlorotiazido didžiausios koncentracijos plazmoje vidurkis ir AUC rodiklio reikšmė, o ekskrecijos pro inkstus greitis sumažėja. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 3 kartus didesnės hidrochlorotiazido AUC rodiklio reikšmės. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 8 kartus didesnės AUC rodiklio reikšmės. Sprimeo HCT draudžiama skirti pacientams, kuriems yra anurija ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 30 ml/min/1,73 m²) ir Sprimeo HCT negalima vartoti kartu su ARB arba AKF inhibitoriais pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3 skyrių).

Aliskireno farmakokinetika ištirta galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės. Pavartojus vienkartinę 300 mg geriamojo aliskireno dozę nustatyta, kad aliskireno farmakokinetika pakito labai nedaug (C_{max} rodiklis pakito mažiau kaip 1,2 karto; o AUC rodiklis padidėjo iki 1,6 karto), lyginant su atitinkamais rodmenimis sveikiems asmenims. GSIL sergantiems pacientams hemodializės atlikimo laikas reikšmingai nekeitė aliskireno farmakokinetikos savybių. Todėl tais atvejais, kai manoma, jog aliskireno būtina skirti GSIL sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, šiems pacientams vaisto dozės koreguoti nereikia. Tačiau aliskireno nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Senyviems pacientams pradinės Sprimeo HCT dozės koreguoti nereikia. Nedaugelio tyrimų duomenimis senyvo amžiaus sveikų ir sergančių hipertenzija tiriamųjų sisteminis hidrochlorotiazido klirensas buvo mažesnis, negu jaunų sveikų savanorių.

Duomenų apie vaisto farmakokinetiką pediatrijoms pacientams nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo aliskireno poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių veiklai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys atitinka žinomą vietinį dirginamąjį vaisto poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį. 2 metų trukmės tyrimo su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimo su transgeninėmis pelėmis duomenimis, kancerogeninio aliskireno poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejis žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistiškai reikšmingi. Aliskirenas nesukelia jokio mutageninio poveikio, toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio. Jo skiriant žiurkėms, toksinio poveikio vaikingumui, prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta.

Siekiant patvirtinti hidrochlorotiazido vartojimą žmonėms, buvo atlikti ikiklinikiniai *in vitro* genotoksiškumo, galimo toksinio poveikio reprodukcijai ir kancerogeniškumo tyrimai su graužikais. Žinomi išsamūs klinikiniai hidrochlorotiazido vartojimo žmonėms duomenys, kurie pateikiami atitinkamuose skyriuose.

2 ir 13 savaičių trukmės toksiškumo tyrimų metu nustatyti duomenys atitiko anksčiau pastebėtus duomenis, kai buvo skiriamos aliskireno arba hidrochlorotiazido monoterapijos. Naujų ar netikėtų duomenų, kurie būtų svarbūs preparato skiriant žmonėms, nenustatyta. 13 savaičių trukmės toksiškumo tyrimo su žiurkėmis metu buvo pastebėta padidėjusi antinksčių liaukų glomerulinės zonos ląstelių vakuolizacija. Šie radiniai nustatyti tik hidrochlorotiazidu gydytiems gyvūnams, jų nerasta tiems gyvūnams, kuriems buvo skiriama tik aliskireno ar tirpiklio. Įrodymų, kad šie radiniai būtų ryškesni skiriant aliskireno ir hidrochlorotiazido preparatų derinio, nerasta, kadangi visiems gyvūnams pasireiškę minėti pokyčiai buvo nesunkūs.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Laktozės monohidratas
Kviečių krakmolai
Povidonas
Magnio stearatas
Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis
Talkas

Tabletės apvalkalas:

Talkas
Hipromeliozė
Makrogolis
Titano dioksidas (E 171)
Geležies oksidas, raudonasis (E 172)
Geležies oksidas, juodasis (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

24 mėnesiai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

PA/Alu/PVC – Alu lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 7, 14, 28, 30, 50 arba 56 tabletės.
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 90, 98 arba 280 tablečių.

PVC/polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) – Alu lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 arba 98 tabletės.
Atskira pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 56 x 1 tabletė.
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 280 tablečių.
Daugiadozė pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 98 x 1 tabletė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių ar stiprumų pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/683/041-060

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2011-06-23

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

Pagalbinės medžiagos: vienoje tabletėje yra 50 mg laktozės monohidrato ir 49 mg kviečių krakmolo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Šviesiai geltonos spalvos, abipus išgaubta, ovali plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „CVV“, o kitoje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų pacientų pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Sprimeo HCT skiriama pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik aliskirenu arba hidrochlorotiazidu, reguliuojamas nepakankamai.

Sprimeo HCT skiriama pacientams vietoje aliskireno ir hidrochlorotiazido, kai kraujospūdis reguliuojamas pakankamai šių veikliųjų medžiagų vartojant kartu tokiomis pačiomis dozėmis kaip sudėtiniame vaistiniame preparate.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rekomenduojama Sprimeo HCT dozė yra viena tabletė per parą. Sprimeo HCT reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Kartu su Sprimeo HCT negalima vartoti greipfrutų sulčių.

Antihipertenzinis poveikis dažniausiai pasireiškia per vieną savaitę, o stipriausias poveikis paprastai stebimas per 4 savaites.

Dozavimas pacientams, kurių kraujospūdis, gydant aliskireno arba hidrochlorotiazido monoterapija, reguliuojamas nepakankamai

Prieš pradėdant gydymą sudėtinu vaistiniu preparatu, gali būti rekomenduojama individualiai titruoti kiekvienos iš aktyviųjų medžiagų dozę. Kai kliniškai tinkama, vietoje monoterapijos galima iš karto skirti gydymą sudėtinu vaistiniu preparatu.

Sprimeo HCT 300 mg /25 mg gali būti skiriama pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik 300 mg aliskireno ar 25 mg hidrochlorotiazido arba Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg ar Sprimeo HCT 150 mg/25 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Jei po 2-4 gydymo savaitių kraujospūdis nesureguliuojamas, vaisto dozę galima koreguoti iki didžiausios Sprimeo HCT 300 mg/25 mg per parą dozės. Dozavimas turi būti individualus ir koreguojamas atsižvelgiant į klinikinį paciento atsaką.

Dozavimas skiriant vietoje atskirai vartojamo aliskireno ir hidrochlorotiazido

Dėl patogumo pacientams vietoje atskirų aliskireno ir hidrochlorotiazido preparatų galima skirti fiksuotos sudėties Sprimeo HCT tabletes, kurioje yra tokios pačios veikliųjų medžiagų dozės.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra anurija (žr. 4.3 skyrių), bei tiems, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) < 30 ml/min/1,73 m²). Negalima vartoti Sprimeo HCT kartu su angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB) arba su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais ar pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Sprimeo HCT draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų)

Rekomenduojama pradinė aliskireno dozė senyviems pacientams yra 150 mg. Daugeliui senyvų pacientų padidinus dozę iki 300 mg, klinikai reikšmingo papildomo kraujospūdžio sumažėjimo nepastebėta.

Pediatriniams pacientams

Sprimeo HCT nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nėra (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių) arba kitiems sulfamidų dariniais.
- Anksčiau pasireiškusi angioneurozinė edema vartojant aliskireno.
- Paveldėta ar idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).
- Anurija.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai GFG < 30 ml/min/1,73 m²).
- Refrakterinė hipokalemija, hiponatremija, hiperkalcemija ir simptominė hiperurikemija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Kartu vartoti aliskireno su ciklosporinu ir itraconazolu, dviem labai stipriais P-glikoproteino inhibitoriais ir kitais stipriais P-glikoproteino inhibitoriais (pvz., kvinidinu), negalima (žr. 4.5 skyrių).
- Kartu vartoti aliskireno su ARB arba AKF inhibitoriais negalima sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.2, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Gauta pranešimų apie rizikos veiksnių turintiems pacientams pasireiškusių hipotenzijos, sinkopės, insulto, hiperkalemijos ir pakitusios inkstų funkcijos (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) atvejus, ypač vartojant RAAS veikiančių vaistinių preparatų derinių (žr. 5.1 skyrių). Todėl dėl pasireiškiančio dvigubo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo aliskireno nerekomenduojama vartoti kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais (ARB).

Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Aliskireno reikėtų atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra sunkus stazinis širdies nepakankamumas (III-IV funkcinės klasės pagal *NYHA* (Niujorko širdies asociacijos) klasifikaciją). Sprimeo HCT reikia atsargiai skirti širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, nes duomenų apie klinikinį veiksmingumą ir saugumą nepakanka.

Angioneurozinė edema

Gauta pranešimų, kad aliskirenu, kaip ir kitais renino bei angiotenzino sistemą veikiančiais preparatais, gydomiems pacientams pasireiškė angioneurozinė edema ar atsirado simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas).

Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistų, įskaitant RAAS blokatorius (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius), vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno vartojimo metu gali būti padidėjusi šio sutrikimo pasireiškimo rizika (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo angioneurozinė edema, aliskireno reikia skirti atsargiai, o gydymo metu (ypatingai pradedant gydyti) šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Jei pasireiškia angioneurozinė edema, Sprimeo HCT vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklas, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, palaikančias atvirus kvėpavimo takus.

Pacientai, kuriems yra natrio ir (arba) skysčių stoka organizme

Pacientams, kuriems yra natrio ir (arba) skysčių stoka organizme, pavyzdžiui tiems, kurie vartoja dideles diuretikų dozes, pradėjus skirti gydymą Sprimeo HCT gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Sprimeo HCT reikia pradėti skirti tik koregavus bet kokią natrio ir (arba) skysčių stokos būklę.

Sprimeo

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydymą Sprimeo HCT reikia pradėti tik prieš tai koregavus hipokalemiją ir bet kokią kartu esančią hipomagnezemiją. Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hipokalemiją arba pasunkinti jau esančią hipokalemiją. Tiazidinių diuretikų reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra padidėjusio kalio netekimo būklių, pavyzdžiui, sergantiems druskų netekimo nefropatijomis ir prerrenaliniu (kardiogeniniu) inkstų funkcijos sutrikimu. Jeigu vartojant hidrochlorotiazido atsiranda hipokalemija, Sprimeo HCT vartojimą būtina nutraukti iki bus atstatytas pastovus kalio kiekis. Sprimeo Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokalemiją, tačiau kartu vartojamas aliskirenas gali ją mažinti. Hipokalemijos pasireiškimo rizika didesnė pacientams, kuriems yra kepenų cirozė ar gausi diurezė, kurie nepakankamai gauna elektrolitų su maistu arba kartu vartoja kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Priešingai, vaistui esant rinkoje, aliskireno vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusios kalio koncentracijos serume atveju, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai bei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su AKF arba ARB inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.3, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Tiazidiniai diuretikai gali skatinti atsirasti hiponatremiją ir hipochloreminę alkalozę arba pasunkinti jau esančią hiponatremiją. Pastebėta hiponatremijos, pasireiškiančios neurologiniais simptomais (pykinimu, progresuojančia dezorientacija, apatija), atveju. Gydymą hidrochlorotiazidu reikia pradėti tik prieš tai koregavus esančią hiponatremiją. Jeigu vartojant Sprimeo HCT pasireiškia sunki ar greitai išsivystanti hiponatremija, gydymą reikia nutraukti ir vaisto nevartoti, kol natrio kiekis kraujyje taps normaliu.

Nėra įrodymų, kad Sprimeo HCT mažina diuretikų sukeltą hiponatremijos pasireiškimą arba apsaugo nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna lengvas, dažniausiai jo koreguoti nereikia.

Visų tiazidinių diuretikų vartojančių pacientų būklę reikia reguliariai stebėti dėl elektrolitų (ypač kalio, natrio ir magnio) pusiausvyros sutrikimo.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nenustatoma. Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenks hiperkalcemija, Sprimeo HCT vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidinėmis diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Inkstų funkcijos sutrikimas ir inksto transplantacija

Tiazidiniai diuretikai lėtine inkstų liga sergantiems pacientams gali skatinti atsirasti azotemiją. Sprimeo HCT skiriant pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama reguliariai tirti elektrolitų (įskaitant kalio), kreatinino ir šlapimo rūgšties koncentracijas serume. Sprimeo Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar anurija (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dozės koreguoti nereikia. Sprimeo Sprimeo

Šiuo metu saugaus Sprimeo HCT vartojimo pacientams, kuriems neseniai persodintas inkstas, patirties nėra.

Aliskireno, kaip ir kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga, cukrinis diabetas arba inkstų liga. Aliskireno negalima vartoti kartu su AKF inhibitoriais arba ARB pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Vaistui patekus į rinką, aliskirenu gydomiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pasireiškė ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atveju. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, tiazidų reikia skirti atsargiai, kadangi ir nedideli skysčių bei elektrolitų pusiausvyros pokyčiai gali skatinti hepatinės komos išsivystymą. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie Sprimeo HCT vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Klinikinės pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymo Sprimeo HCT patirties nėra.

Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai

300 mg aliskireno skiriant kartu su 200 mg ketokonazolo ar 240 mg verapamilio, aliskireno AUC padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais, tokiais kaip ketokonazolas ar verapamilis (žr. 4.5 skyrių).

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, šio vaistinio preparato, kaip ir kitų kraujagyslių plečiamųjų vaistų, reikia skirti itin atsargiai.

Inkstų arterijos stenozė ir renovaskulinė hipertenzija

Apie Sprimeo HCT skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuojamųjų klinikinių duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais preparatais, yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūmų inkstų nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Sisteminė raudonoji vilkligė

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo sukeltus raudonosios vilkligės paūmėjimo ar suaktyvėjimo atvejus.

Poveikis medžiagų apykaitai ir endokrinei sistemai

Tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojimo metu gali pakisti gliukozės toleravimas ir padidėti cholesterolio, trigliceridų ir šlapimo rūgšties kiekis serume. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams gali reikėti keisti insulino ar geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių preparatų dozę. Sprimeo Sprimeo HCT kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti pacientams, sergantiems cukriniu diabetu (žr. 4.3 skyrių).

Dėl sudėtyje esančio hidrochlorotiazido, Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra simptominė hiperurikemija (žr. 4.3 skyrių). Vartojant hidrochlorotiazido, mažėja šlapimo rūgšties klirensas ir dėl to gali padidėti šlapimo rūgšties kiekis serume bei atsirasti ar pasunkėti hiperurikemija, taip pat gali pasireikšti podagra į tai linkusiems pacientams.

Tiazidai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to gali protarpiais nežymiai padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors žinomo kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Sprimeo HCT negalima skirti pacientams, kuriems yra hiperkalcemija ir galima skirti tik prieš tai koregavus bet kokią anksčiau nustatytą hiperkalcemiją. Jei gydymo metu pasitrenškia hiperkalcemija, Sprimeo HCT vartojimas turi būti nutrauktas. Gydymo tiazidiniais diuretikais metu reikia reguliariai tirti kalcio kiekį serume. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimus tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Padidėjęs jautrumas šviesai

Gauta pranešimų apie tiazidinių diuretikų vartojantiems pacientams atsiradusius padidėjusio jautrumo šviesai atvejus (žr. 4.8 skyrių). Jeigu gydymo Sprimeo HCT metu atsiranda padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, gydymą rekomenduojama nutraukti. Jeigu gydymas diuretikais privalo būti atnaujinamas, rekomenduojama nuo saulės arba dirbtinių ultravioletinių A (UVA) spindulių saugoti atviras vietas.

Ūminė uždarojo kampo glaukoma

Sulfamidų darinio hidrochlorotiazido vartojimas buvo susijęs su idiosinkrazinės reakcijos pasireiškimu ir dėl to atsiradusia ūmine praeinančia miopija ir ūmine uždarojo kampo glaukoma. Jų simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsirasdavo po kelių valandų ar net po savaitių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma uždarojo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti hidrochlorotiazido vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarojo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusį alergiją sulfamidui ar penicilinui.

Bendrasis poveikis

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Sprimeo HCT reikia nutraukti.

Kaip ir vartojant bet kurių antihipertenzinių preparatų, išemine kardiopatija ar išemine širdies ir kraujagyslių liga sergančius pacientus dėl per didelio kraujospūdžio sumažėjimo gali ištikti miokardo infarktas ar insultas.

Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo hidrochlorotiazidui reakcija, bet didesnis pavojus gresia pacientams, sergantiems alergija ir astma.

Pagalbinės medžiagos

Sprimeo HCT sudėtyje yra laktozės. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Sprimeo HCT sudėtyje yra kviečių krakmolo. Tinka sergantiems celiakija. Šio vaisto negalima vartoti kviečiams alergiškiems pacientams (ši liga skiriasi nuo celiakijos).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Informacija apie Sprimeo HCT sąveiką

Kalio koncentracija serume keičiantys vaistiniai preparatai. Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažinamąjį poveikį kompensuoja kalį organizme sulaikantis aliskirenas. Tačiau hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažinamąjį poveikį serume gali stiprinti kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliantys hipokalemiją (pvz., kiti kalio išskyrimą didinantys diuretikai, kortikosteroidai, vidurių laisvinamieji preparatai, adrenokortikotropinis hormonas (AKTH), amfotericinas, karbenoksolonas, penicilinas G, salicilo rūgšties dariniai). Priešingai, vartojant kartu su kitais RAAS veikiančiais preparatais, NVNU arba kalio kiekį serume didinančiais preparatais (pvz., kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliumi, heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie deriniai su kalio koncentraciją serume keičiančiais vaistiniais preparatais yra būtini, juos reikia skirti atsargiai. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme. Jei Sprimeo HCT skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos pakitęs kalio kiekis organizme (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais preparatais), rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), pvz., selektyvūs ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitoriai, acetilsalicilo rūgštis bei neselektyvūs NVNU: NVNU gali mažinti aliskireno, kaip ir kitų renino bei angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, antihipertenzinį poveikį. NVNU gali mažinti hidrochlorotiazido diuretinį ir antihipertenzinį poveikį.

Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviems pacientams), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas ir hidrochlorotiazidas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo pasireiškimą (pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl Sprimeo HCT kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams.

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai: Sprimeo HCT kraujospūdžio mažinamasis poveikis gali sustiprėti, kai jo skiriama kartu su kitais antihipertenziniais preparatais.

Papildoma informacija apie aliskireno sąveiką su kitais vaistiniais preparatais

Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Klinikinių farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama aliskireno sąveika su šiais preparatais: acenokumaroliu, atenoliu, celekoksibu, fenofibratu, pioglitazonu, alopurinoliu, izosorbido-5-mononitratu, digoksinu, metforminu, amlodipinu, atorvastatinu, cimetidinu ir hidrochlorotiazidu. Kliniškai reikšmingos sąveikos nenustatyta. Todėl aliskireno ar šių kartu vartojamų vaistinių preparatų dozių koreguoti nereikia.

Su P-glikoproteinu susijusi vaistų sąveika. Iki klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad rifampicinas, kuris yra P-gp induktorius, sumažino aliskireno biologinį prieinamumą apytiksliai iki 50 %. Kiti P-gp induktoriai (jonažolės preparatai) gali mažinti biologinį aliskireno prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios vaistų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

Stiprūs P-gp inhibitoriai. Vaistų vienkartinių dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) C_{\max} maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Sveikiems savanoriams itrakonazolas (100 mg) didina aliskireno (150 mg) AUC ir C_{\max} atitinkamai 6,5 karto ir 5,8 karto. Todėl aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai. Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg) ar verapamilium (240 mg), aliskireno (AUC) padidėjo atitinkamai 76 % ar 97 %. Skiriant kartu su ketokonazolu ar verapamilium, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t.y. dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su tulžimi. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu, verapamilium ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amiodaronu).

P-gp substratai arba silpni inhibitoriai. Reikšmingos sąveikos su atenoliu, digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pastoviai aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir C_{max} padidėjo 50 %.

Organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. *Organic anion transporting polypeptide – OATP*) *inhibitoriai:* Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskirenas gali būti organinių anijonų pernašos polipeptidų substratu. Todėl yra tikimybė, kad gali pasireikšti kartu vartojamų OATP inhibitorių ir aliskireno sąveika (žr. informaciją apie sąveiką su greipfrutų sultimis).

Greipfrutų sultys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su aliskirenu, sumažėjo pastarojo AUC ir C_{max} rodmenys. Greipfrutų sulčių vartojant kartu su 150 mg aliskireno, pastarojo AUC sumažėjo 61 %, o vartojant kartu su 300 mg aliskireno – 38 %. Tikėtina, kad šis sumažėjimas pasireiškia dėl greipfrutų sulčių sukeliama aliskireno rezorbcijos slopinimo virškinimo trakte, veikiant per organinių anijonų pernašos polipeptidą. Kadangi yra padidėjusi neveiksmingo gydymo rizika, greipfrutų sulčių negalima vartoti kartu su Spriemo HCT.

Furozemidas. Aliskireno paskyrus kartu su furozemidu, pastarojo AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 28 % ir 49 %. Todėl pradedant skirti furozemidą ar keičiant jo dozę, rekomenduojama stebėti jo poveikį, kad būtų išvengta galimo nepakankamo diurezinio poveikio, kai yra skysčių pertekliaus organizme būklės.

Varfarinas. Aliskireno poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

Sąveika su maistu. Daug riebalų turintis maistas ženkliai sumažina aliskireno absorbciją.

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką su kitais vaistiniais preparatais
Su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti kartu vartojami vaistiniai preparatai.

Ličio preparatai: tiazidai mažina ličio inkstų klirenso, todėl vartojant hidrochlorotiazido gali būti didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė; ličio preparatų kartu su hidrochlorotiazidu vartoti nerekomenduojama; jei tokį derinį skirti būtina, patariama atidžiai sekti ličio koncentraciją kraujo serume.

Vaistiniai preparatai, galintys sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (torsades de pointes): dėl padidėjusios hipokalemijos pasireiškimo rizikos, hidrochlorotiazido reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją (*torsades de pointes*), ypač kartu su Ia klasės ir III klasės antiaritminiais preparatais ir kai kuriais vaistiniais preparatais nuo psichozės.

Vaistiniai preparatai, keičiantys natrio koncentraciją serume: hiponatremiją sukeliantį diuretikų poveikį gali stiprinti kartu vartojami vaistiniai preparatai, pavyzdžiui, antidepresantai, preparatai nuo psichozės, preparatai nuo epilepsijos ir kiti. Reikia laikytis atsargumo priemonių, jeigu šių vaistinių preparatų skiriama ilgą laiką.

Kraujospūdį didinantys aminai (pvz., noradrenalinai, adrenalinais): hidrochlorotiazidas gali sumažinti organizmo atsaką į kraujospūdį didinančius amineus (pvz., noradrenaliną). Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma ir nepakankama, kad negalima būtų jų vartoti.

Digoksinas ar kiti rusmenės glikozidai: tiazido sukelta hipokalemija arba hipomagnezėmija (kaip nepageidaujamas jų poveikis) gali skatinti atsirasti rusmenės glikozidų sukeltą širdies aritmiją.

Vitaminas D ir kalcio druskos: tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, vartojant kartu su vitaminu D arba kalcio druskomis, gali didėti kalcio kiekis kraujo serume. Tiazidinių diuretikų vartojant kartu su minėtomis medžiagomis, didėja kalcio reabsorbcija inkstų kanalėliuose ir gali pasireikšti hiperkalcemija tiems pacientams, kuriems jau yra padidėjusi rizika pasireikšti šiam sutrikimui (pvz., sergantiesiems hiperparatiroze, vėžinėmis ligomis ar tiems, kuriems yra vitamino D apykaitos sutrikimų).

Preparatai nuo cukrinio diabeto (pvz., insulinas ir geriamieji preparatai nuo cukrinio diabeto): tiazidai gali keisti gliukozės toleranciją. Gali reikėti koreguoti vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę (žr. 4.4 skyrių). Metforminas turi būti vartojamas atsargiai, nes galimai pasireiškus su hidrochlorotiazido vartojimu susijusiam funkciniam inkstų nepakankamumui, gali padidėti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika.

Beta adrenoblokatoriai ir diazoksidas: kartu vartojant tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, ir beta-adrenoreceptorių blokatorių gali padidėti hiperglikemijos atsiradimo pavojus. Tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sustiprinti gliukozės kiekį kraujyje didinantį diazoksido poveikį.

Vaistiniai preparatai podagrai gydyti: gali tekti koreguoti šlapimo rūgštį iš organizmo išskiriančių vaistinių preparatų dozę, nes hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Gali tekti didinti probenecido arba sulfpirazono dozę. Kartu vartojami tiazidiniai diuretikai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali padidinti padidėjusio jautrumo reakcijos alopurinoliui pasireiškimo dažnį.

Anticholinerginiai preparatai ir kiti skrandžio išsituštinimą lėtinantys vaistiniai preparatai: preparatai (pvz., atropinas, biperidenas), slopindami skrandžio ir žarnų motoriką ir lėtindami skrandžio ištuštinimą, gali padidinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tikėtina, kad prokinetiškai veikiančios medžiagos (pvz., cisapridas), atvirkščiai, gali mažinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą.

Amantadinas: tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali padidinti amantadino sukeliamų nepageidaujamų reakcijų pavojų.

Jonų apsikeitimo dervos: kolestiraminas ir kolestipolis mažina tiazidinių diuretikų, įskaitant hidrochlorotiazidą, absorbciją. Dėl to gali pasireikšti nepakankamas terapinis tiazidinių diuretikų poveikis. Tačiau šią sąveiką galima sumažinti paskirstant hidrochlorotiazido ir dervų dozavimą, pavyzdžiui, kad hidrochlorotiazidas būtų skiriamas bent 4 valandas prieš arba 4-6 valandas po dervų vartojimo.

Citotoksiniai vaistiniai preparatai: tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sumažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų sukeliama mieloidinio audinio funkcijos slopinimą.

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenis atpalaiduojantys preparatai: tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, stiprina skeleto raumenis atpalaiduojančių preparatų, tokių kaip kurare darinių, poveikį.

Alkoholis, barbitūratai ir narkotinės medžiagos: kartu vartojant tiazidinių diuretikų su medžiagomis, kurios taip pat mažina kraujospūdį (pvz., mažina simpatinės centrinės nervų sistemos aktyvumą ar tiesiogiai plečia kraujagysles), gali pasunkėti ortostatinė hipotenzija.

Metildopa: gauta pavienių pranešimų apie hemolizinės anemijos pasireiskimą, susijusį vartojant hidrochlorotiazidą kartu su metildopa.

Kontrastiniai preparatai, kuriuose yra jodo: dėl diuretikų vartojimo pasireiškusios dehidratacijos atveju padidėja ūminio inkstų nepakankamumo rizika, ypač vartojant dideles jodo preparatų dozes. Prieš tokių preparatų vartojimą pacientui būtina atnaujinti skysčių kiekį.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio aliskireno poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai RAAS veikiančių preparatų vartojimas antrojo ir trečiojo nėštumo trimestru metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Duomenų apie hidrochlorotiazido vartojimą nėštumo metu, ypač pirmąjį trimestrą, nepakanka. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai.

Hidrochlorotiazidas prasišverbia pro placentą. Dėl farmakologinio veikimo mechanizmo, antrą ir trečią nėštumo trimestrą vartojamas hidrochlorotiazidas gali susilpninti vaisiaus – placentos perfuziją, todėl ir sukelti nepageidaujamą poveikį vaisiui ir naujagimiui, pvz., gali atsirasti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas ir trombocitopenija.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti gestacinės (sukeltos nėštumo) edemos, gestacinės hipertenzijos ar preeklampsijos gydymui, nes gali sumažėti plazmos tūris ir atsirasti placentos hipoperfuzija be naudingo poveikio ligos eigai.

Hidrochlorotiazido negalima vartoti pirminės arterinės hipertenzijos gydymui nėščioms moterims, išskyrus retus atvejus, kai negali būti taikomas joks kitas gydymas.

Specifinių aliskireno ir hidrochlorotiazido derinio klinikinių tyrimų neatlikta, todėl Sprimeo HCT negalima vartoti pirmuoju nėštumo trimestru arba ketinančioms pastoti moterims, o antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Planuojančioms pastoti moterims gydymą reikia keisti kitais tinkamais preparatais. Jei vartodama Sprimeo HCT moteris pastoja, vaisto vartojimą reikia kaip galima greičiau nutraukti.

Žindymas

SprimeoAr aliskireno išsiskiria į žindyvės pieną, nežinoma. Aliskireno išsiskiria į žiurkių pieną.

Nedidelis hidrochlorotiazido kiekis patenka į motinos pieną. Didelės tiazidinių diuretikų dozės sukelia intensyvią diurezę ir todėl gali slopinti motinos pieno gamybą.

Žindymo laikotarpiu skirti Sprimeo HCT nerekomenduojama. Jeigu Sprimeo HCT yra skiriamas žindymo laikotarpiu, reikia vartoti kaip galima mažesnes vaisto dozes.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Sprimeo HCT neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant vaistus nuo hipertenzijos retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar mieguistumas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido vaistinis preparatas

Sprimeo HCT saugumas buvo ištirtas 9 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 3 900 pacientų (iš kurių daugiau kaip 700 buvo gydomi ilgiau kaip 6 mėnesius, o 190 – ilgiau kaip 1 metus), metu. Nepageidujamų reakcijų pasireiškimo dažnis nebuvo susijęs su pacientų lytimi, amžiumi, kūno masės indeksu, rase ar etnine grupe. Skiriant iki 300 mg/25 mg Sprimeo HCT dozę, bendras nepageidujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip placebo grupėje. Nepageidujamos reakcijos paprastai buvo lengvos ir praeinančios; tik retkarčiais dėl jų prirėikė nutraukti gydymą. Dažniausiai pastabėta nepageidujama reakcija vartojant Sprimeo HCT yra viduriavimas. Skiriant Sprimeo HCT (aliskireno ir hidrochlorotiazido), gali pasireikšti kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidujamų reakcijų vartojant Sprimeo HCT, kurios pateiktos atskiruose paragrafuose kiekvienai veikliajai medžiagai.

Toliau išvardytų šalutinių poveikių dažnis vertinamas naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni:	viduriavimas
--------	--------------

Viduriavimas: viduriavimas yra nuo dozės priklausoma aliskirenui būdinga nepageidujama reakcija. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, Sprimeo HCT gydytiems pacientams viduriavimo pasireiškimo dažnis buvo 1,3 %, lyginant su 1,4 % aliskirenu gydytų pacientų ar 1,9 % hidrochlorotiazidu gydytų pacientų grupėse.

Kalio koncentracija serume: didelės apimties placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo duomenimis, daugeliui pacientų priešingas aliskireno (150 mg ar 300 mg dozės) ir hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg dozės) poveikis kalio kiekiui serume kompensavo vienas kitą. Kai kuriems pacientams gali vyrauti vienas iš šių poveikių. Rizikos grupės pacientams reikia reguliariai tinkamais intervalais tirti kalio kiekį serume, kad būtų nustatyta sutrikusi elektrolitų pusiausvyra (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Skiriant Sprimeo HCT, gali pasireikšti kitų, kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų, nors klinikinių tyrimų metu jų ir nebuvo nustatyta.

Aliskirenas

Skiriant iki 300 mg aliskireno dozę, bendras nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip placebo grupėje. Nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo lengvos ir praeinančios; tik retkarčiais dėl jų prirėkė nutraukti gydymą. Dažniausia nepageidaujama reakcija yra viduriavimas.

Žinomos aliskireno sukeltos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pateikiamoje lentelėje, naudojant tokius pat dažnio apibūdinimus, kaip ir fiksuotam sudėtiniam vaistiniam preparatui.

Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni:	svaigulys.
Kraujagyslių sutrikimai	
Nedažni:	hipotenzija.
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni:	viduriavimas.
Imuninės sistemos sutrikimai	
Reti:	padidėjusio jautrumo reakcijos.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni:	bėrimas, sunkios odos reakcijos įskaitant toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir burnos gleivinės reakcijas.
Reti:	angioneurozinė edema.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni:	artralgija.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni:	ūmus inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos pablogėjimas.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Nedažni:	periferinė edema.
Tyrimai	
Dažni:	hiperkalemija.
Reti:	hemoglobino kiekio sumažėjimas, hematokrito sumažėjimas.
Reti:	kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje.

Skiriant aliskireno pasireiškė angioedemos ir padidėjusio jautrumo reakcijų atvejų. Kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, aliskireno vartojusiems pacientams angioedema ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė retai ir jų pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar palyginamojo vaistinio preparato vartojusių pacientų.

Apie angioneurozinės edemos ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą (veido, lūpų, gerklės ir/arba liežuvio patinimas) atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistui patekus į rinką. Daliai šių pacientų praeityje buvo angioneurozinė edema ar simptomų, verčiančių galvoti apie angioneurozinę edemą, kurie kai kuriais atvejais pasireiškė po kitų angioneurozinę edemą galinčių sukelti vaistų, įskaitant RAAS blokatorius (AKF inhibitorius ar ARB).

Vaistiniam preparatui patekus į rinką taip pat gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas.

Pasireiškus bet kokiems įtariamais padidėjusio jautrumo/angioneurozinės edemos simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, pasireiškus išbėrimui, niežėjimui, dilgėlinei ar patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui, galvos sukimuisi), pacientui reikia nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistui patekus į rinką buvo gauta pranešimų apie artralgijos atvejus. Kartais tai pasireiškė kaip dalis padidėjusio jautrumo reakcijų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Skiriant aliskireno, stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procento). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, pvz., AKFI ir ARB.

Kalio koncentracija serume. Aliskireno vartojantiems pacientams nustatyta padidėjusios kalio koncentracijos serume atvejų, o šį poveikį gali stiprinti kartu vartojami kiti RAAS veikiantys preparatai ir NVNU. Jeigu šių vaistų būtina skirti kartu su aliskirenu, remiantis įprasta klinicine praktika rekomenduojama reguliariai tirti inkstų funkciją ir elektrolitų koncentraciją serume. Aliskireno kartu su ARB arba AKF inhibitoriais negalima vartoti sergantiesiems cukriniu diabetu ir pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), taip pat šio derinio nerekomenduojama vartoti ir kitiems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistui patekus į rinką, buvo gauta pranešimų apie inkstų veiklos sutrikimo ir ūminio inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupių pacientams (žr. 4.4 skyrių). Taip pat buvo gauta pranešimų apie periferinės edemos atvejus, padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje ir sunkias odos reakcijas įskaitant toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir burnos gleivinės reakcijas.

Hidrochlorotiazidas

Hidrochlorotiazidas buvo plačiai skiriamas daugelį metų dažniausiai didesnėmis dozėmis nei tos, kurios yra Sprimeo HCT sudėtyje. Pateiktos nepageidaujamos reakcijos, gautos iš pacientų, gydytų tik tiazidiniais diuretikais, įskaitant hidrochlorotiazidą.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti:	Trombocitopenija, kartais pasireiškianti purpura
Labai reti:	Agranulocitozė, kaulų čiulpų slopinimas, hemolizinė anemija, leukopenija
Dažnis nežinomas:	Aplazinė anemija

Imuninės sistemos sutrikimai

Labai reti:	Padidėjęs jautrumas
-------------	---------------------

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni:	Hipokalemija
Dažni:	Hiperurikemija, hipomagnezemija, hiponatremija
Reti:	Hiperkalcemija, hiperglikemija, diabetinės metabolinės būklės pablogėjimas
Labai reti:	Hipochloreminė alkalozė

Psichikos sutrikimai

Reti:	Depresija, miego sutrikimai
-------	-----------------------------

Nervų sistemos sutrikimai

Reti:	Svaigulys, galvos skausmas, parestezija
-------	---

Akių sutrikimai

Reti:	Regos sutrikimas
Dažnis nežinomas:	Ūminė uždarąjo kampo glaukoma

Širdies sutrikimai

Reti:	Širdies aritmija
-------	------------------

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni:	Ortostatinė hipotenzija
--------	-------------------------

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpplaučio sutrikimai

Labai reti:	Respiracinio distreso sutrikimas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
-------------	--

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni:	Sumažėjęs apetitas, lengvas pykinimas ir vėmimas
Reti:	Nemalonus pojūtis pilve, vidurių užkietėjimas, viduriavimas
Labai reti:	Pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Reti:	Intrahepatinė cholestazė, gelta
-------	---------------------------------

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni:	Dilgėlinė ir kitos bėrimo formos
Reti:	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos
Labai reti:	Į raudonąją vilkligę panaši odos reakcija, odos raudonosios vilkligės atsinaujinimas, nekrotizuojantis vaskulitas ir toksinė epidermio nekrolizė
Dažnis nežinomas:	Daugiaformė eritema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Raumenų spazmai
-------------------	-----------------

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas:	Inkstų funkcijos sutrikimas, ūminis inkstų nepakankamumas
-------------------	---

Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai

Dažni:	Impotencija
--------	-------------

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažnis nežinomas:	Astenija, karščiavimas
-------------------	------------------------

Tyrimai

Labai dažni:	Padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
Reti:	Gliukozurija

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie Sprimeo HCT perdozavusių asmenų gydymą nėra. Labiausia tikėtina, kad perdozavus dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireišk hipotenzija.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokalemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai yra pykinimas ir mieguistumas. Dėl hipokalemijos gali pasireikšti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu. Jei pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti palaikomąjį gydymą.

Atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, duomenimis nustatyta, kad aliskireno klirensas dializių metu buvo nedidelis (< 2 % geriamojo vaistinio preparato klirenso). Todėl dializių procedūrų nepakanka gydant aliskireno perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sudėtiniai renino inhibitorių (aliskireno) ir diuretikų (hidrochlorotiazido) vaistiniai preparatai, ATC kodas – C09XA52

Sprimeo HCT sudėtyje yra dvi veikliosios antihipertenziniu poveikiu pasižyminčios medžiagos, vartojamos pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdžiui reguliuoti. Aliskirenas priklauso tiesioginio poveikio renino inhibitorių, o hidrochlorotiazidas – tiazidinių diuretikų grupei. Kartu vartojamos šios veikliosios medžiagos pasižymi papildomu antihipertenziniu poveikiu, todėl kraujospūdis mažėja daugiau, negu gydant kuria nors viena medžiaga.

Aliskirenas

Aliskirenas yra geriamasis, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno vartimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kieki. Tuo tarpu kai kiti RAAS slopinantys preparatai (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50–80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais preparatais nuo hipertenzijos. Poveikių PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Aliskireno 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažina tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaiškė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksčiau ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85–90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką (12 mėnesių); jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės.

Buvo atlikti vaistų derinių tyrimai aliskireno skiriant kartu su diuretiku hidrochlorotiazidu, kalcio kanalų blokatoriumi amlodipinu bei beta adrenoblokatoriumi atenololiu. Šie deriniai buvo veiksmingi ir gerai toleruojami.

9 mėnesių trukmės neprastesnio poveikio nustatymo tyrimo, kuriame dalyvavo 901 pirmine sistoline hipertenzija sergantis senyvas (≥ 65 metų) pacientas, metu buvo palygintas gydymo aliskireno ir gydymo ramiprilu veiksmingumas ir saugumas. 36 savaites pacientams buvo skiriama aliskireno po 150 mg ar 300 mg per parą, arba ramiprilio po 5 mg ar 10 mg per parą, kartu pasirenkamai jiems papildomai buvo skiriama hidrochlorotiazido (12,5 mg ar 25 mg) 12-ąją savaitę ir amlodipino (5 mg ar 10 mg) 22-ąją savaitę. Per 12 savaičių laikotarpį gydant vien aliskirenu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 14,0/5,1 mmHg, lyginant su kraujospūdžio sumažėjimu 11,6/3,6 mmHg ramiprilio vartojusių grupėje; tai rodo, kad pasirinktų dozių ribose aliskireno poveikis yra neprastesnis nei ramiprilio, o sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio skirtumai buvo statistiškai reikšmingi. Vaistų toleravimas buvo panašus abiejose pacientų grupėse, tačiau kosulio atvejų dažniau pranešta ramiprilio vartojusiems pacientams, lyginant su aliskireno vartojusių grupe (atitinkamai, 14,2 % ir 4,4 %), o viduriavimo atvejų dažniau pasireiškė aliskireno vartojusiems pacientams, lyginant su ramiprilio vartojusių grupe (atitinkamai, 6,6 % ir 5,0 %).

8 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 754 hipertenzija sergantiems senyviems (≥ 65 metų) ir labai senyviems pacientams (30 % pacientų buvo ≥ 75 metų) skiriant 75 mg, 150 mg ir 300 mg aliskireno dozes, kraujospūdis (tiek sistolinis, tiek diastolinis) sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei placebo grupėje. Skiriant 300 mg aliskireno doze, nenustatyta papildomo kraujospūdį mažinančio poveikio, lyginant su 150 mg aliskireno doze. Tiek senyvi, tiek labai senyvi pacientai gerai toleravo visas tris vaisto dozes.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu aliskirenu gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukelė ir pulso dažnio neveikė. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaičių grįžo iki pradinių verčių, tačiau poveiksmio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

36 savaičių trukmės tyrimo duomenimis, 820 dalyvavusių pacientų, kuriems buvo išeminis kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, prie įprastinio gydymo pridėjus aliskireno ir lyginant su placebo, nenustatyta skilvelio remodeliavimo rodiklių pokyčių, kurie vertinami pagal kairiojo skilvelio galutinį sistolės tūrį.

Bendras mirčių dėl širdies bei kraujagyslių sutrikimų, hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo, pakartotinio miokardo infarkto, insulto ir atgaivinimo po staigios mirties atvejų dažnis buvo panašus aliskireno vartojusių grupėje ir placebo grupėje. Tačiau aliskireno vartojusiems pacientams reikšmingai dažniau nei placebo grupės pacientams pasireiškė hiperkalemijos, hipotenzijos ir sutrikusios inkstų veiklos atvejų.

Palankus aliskireno poveikis širdies ir kraujagyslių bei (arba) inkstų funkcijai buvo vertintas atliekant dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame dalyvavo 8 606 pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga (kai buvo nustatyta proteinurija ir (arba) $GFG < 60$ ml/min/1,73 m²) bei kurie sirgo širdies ir kraujagyslių liga arba pastarąją ligą nesirgo. Prieš pradėdant dalyvauti tyrime daugeliui pacientų arterinis kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas. Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis širdies ir kraujagyslių bei inkstų komplikacijų rodiklis.

Šio tyrimo metu 300 mg aliskireno dozės poveikis buvo lyginamas su placebo jų skiriant kartu su įprastiniu gydymu, kurio sudėtyje buvo arba angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, arba angiotenzino receptorių blokatorius. Tyrimas nutrauktas anksčiau laiko, kadangi buvo mažai tikėtina, jog tiriamiesiems asmenims aliskireno poveikis būtų naudingas. Preliminarūs tyrimo rezultatai rodė, kad pagrindinės vertinamosios baigties rizikos santykis buvo lygus 1,09 placebo grupės naudai (95 % pasikliautinumo intervalas: 0,97, 1,22, 2-kryptis $p = 0,17$). Be to, aliskireno vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, padidėjo sunkių nepageidaujamų išeičių pasireiškimo dažnis, pavyzdžiui, inkstų komplikacijų (atitinkamai, 4,7 % ir 3,3 %), hiperkalemijos (36,9 % ir 27,1 %), hipotenzijos (18,4 % ir 14,6 %) ir insulto (2,7 % ir 2,0 %). Padidėjęs nemirtino insulto atvejų skaičius buvo pacientams sergantiems inkstų nepakanamumu.

Hidrochlorotiazidas

Tiazidiniai diuretikai daugiausia veikia distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose. Nustatyta, jog žievinėje inkstų dalyje yra didelio afiniteto receptorių, kuriuose yra pirminio prisijungimo vietos, būtinos tiazidinių diuretikų poveikiui pasireikšti ir distaliniuose vingiuotuose inkstų kanalėliuose NaCl reabsorbcijai slopinti. Tiazidiniai diuretikai veikia konkurenciniu būdu blokuodami chlorido jonų prisijungimo vietas ir todėl slopindami natrio ir chlorido jonų transporterį bei trikdydami elektrolitų reabsorbciją. Dėl tiesioginio jų poveikio maždaug vienodai didinamas natrio ir chlorido išsiskyrimas su šlapimu, dėl netiesioginio (diuretinio poveikio) – mažėja kraujo plazmos tūris, todėl didėja renino aktyvumas plazmoje, aldosterono sekrecija ir kalio išsiskyrimas su šlapimu bei mažėja kalio kiekis serume.

Aliskirenas ir hidrochlorotiazidas

Klinikinių tyrimų metu Sprimeo HCT kartą per parą vartojo daugiau kaip 3 900 hipertenzija sergančių pacientų.

Sprimeo HCT, skiriamas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams, sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaikė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių. Antihipertenzinis poveikis dažniausiai pasireiškia per 1 savaitę, o stipriausias poveikis paprastai stebimas per 4 savaites. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės. Vienkartinės sudėtinio vaistinio preparato dozės antihipertenzinis poveikis tęsėsi 24 valandas. Nutraukus gydymą aliskirenu (kartu su hidrochlorotiazidu ar be jo), kraujospūdis laipsniškai (per 3-4 savaites) grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveiksmio kraujospūdžiui nestebėta.

Sprimeo HCT poveikis buvo tirtas placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu; tyrime dalyvavo 2 762 hipertenzija sirgę pacientai, kurių diastolinis kraujospūdis buvo ≥ 95 mmHg ir < 110 mmHg (vidutinis pradinis kraujospūdis buvo 153,6/99,2 mmHg). Šio tyrimo duomenimis, Sprimeo HCT dozė nuo 150 mg/12,5 mg iki 300 mg/25 mg sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį atitinkamai nuo 17,6/11,9 mmHg iki 21,2/14,3 mmHg, lyginant su 7,5/6,9 mmHg placebo grupėje (poveikis priklausė nuo vaisto dozės). Skiriant sudėtinį vaistinį preparatą, kraujospūdis sumažėjo reikšmingai labiau, nei skiriant tokias pat atskirų aliskireno ir hidrochlorotiazido preparatų dozes. Skiriant sudėtinį aliskireno ir hidrochlorotiazido vaistinį preparatą, buvo neutralizuojamas hidrochlorotiazido sukeltas reaktyvus PRA padidėjimas.

Sprimeo HCT skiriant hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra žymiai padidėjęs kraujospūdis (sistolinis kraujospūdis ≥ 160 mmHg ir (arba) diastolinis kraujospūdis ≥ 100 mmHg), Sprimeo HCT dozė nuo 150 mg/12,5 mg iki 300 mg/25 mg, skiriama be titravimo po monoterapijos, buvo žymiai veiksmingesnė pasiekiant tikslinį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį ($< 140/90$ mmHg), lyginant su atitinkamomis monoterapijomis. Šioje tiriamųjų grupėje Sprimeo HCT dozė nuo 150 mg/12,5 mg iki 300 mg/25 mg sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį atitinkamai nuo 20,6/12,4 mmHg iki 24,8/14,5 mmHg; poveikis priklausė nuo vaisto dozės ir buvo reikšmingai didesnis lyginant su atitinkamomis monoterapijomis. Sudėtinio vaistinio preparato saugumas buvo panašus kaip atitinkamų monoterapijų, nepriklausomai nuo hipertenzijos sunkumo ar papildomų širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių buvimo ar jų nebuvimo. Skiriant sudėtinį vaistinį preparatą, hipotenzijos ir su ja susijusių nepageidaujamų reiškinių atvejų pasireiškė nedažnai, o senyviems asmenims jų dažnis nebuvo didesnis.

Klinikinio tyrimo metu tiriant 880 atsitiktinių imčių pacientų, kurių kraujospūdis vartojant 300 mg aliskireno buvo reguliuojamas nepakankamai, sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido 300 mg/25 mg vaistinis preparatas sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį 15,8/11,0 mmHg; šis poveikis buvo reikšmingai stipresnis lyginant su 300 mg aliskireno monoterapija. Klinikinio tyrimo metu tiriant 722 atsitiktinių imčių pacientus, kurių kraujospūdis vartojant 25 mg hidrochlorotiazido buvo reguliuojamas nepakankamai, sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido 300 mg/25 mg vaistinis preparatas sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį 16,78/10,7 mmHg; šis poveikis buvo reikšmingai stipresnis lyginant su 25 mg hidrochlorotiazido monoterapija.

Kito klinikinio tyrimo metu buvo vertinamas gydymo Sprimeo HCT veiksmingumas ir saugumas, tiriant 489 nutukusius hipertenzija sergančius pacientus, kuriems gydymas 25 mg hidrochlorotiazido buvo neveiksmingas (jų pradinis sistolinis ir diastolinis kraujospūdis buvo 149,4/96,8 mmHg). Šiems sunkiai gydomiems pacientams paskyrus Sprimeo HCT, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 15,8/11,9 mmHg, lyginant su 15,4/11,3 mmHg (skiriant irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio), 13,6/10,3 mmHg (skiriant amlodipino ir hidrochlorotiazido derinio) ir 8,6/7,9 mmHg (skiriant tik hidrochlorotiazido); preparato saugumas buvo panašus kaip hidrochlorotiazido monoterapijos.

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 183 atsitiktinių imčių sunkia hipertenzija sirgę pacientai (vidutinis diastolinis kraujospūdis sėdint buvo ≥ 105 ir < 120 mmHg), metu nustatyta, kad gydymas aliskirenu (prireikus papildomai buvo galima pridėti 25 mg hidrochlorotiazido) yra saugus ir veiksmingai mažina kraujospūdį.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aliskirenas

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1-3 valandų. Absolūtus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2–3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno C_{\max} ir iki 70 % AUC. Pastovi koncentracija plazmoje, vaisto vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5-7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei išgėrus pradinę vaisto dozę.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pastovi koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t.y. didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47–51 %); nuo vaisto koncentracijos tai nepriklauso.

Metabolizmas ir išsiskyrimas

Vidutinis pusinės aliskireno eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (išmatose nustatoma 91 % išgerto radioaktyviais izotopais žymėto vaisto dozės). Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4. Maždaug 0,6 % išgertos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną, vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Tiesinis farmakokinetikos pobūdis

Vaisto ekspozicija didėja šiek tiek labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75–600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir C_{\max} padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Nuokrypio nuo dozės ir ekspozicijos priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Hidrochlorotiazidas

Absorbcija

Pavartotas per burną hidrochlorotiazidas absorbuojamas greitai (T_{\max} apie 2 valandos). Vartojant terapines dozes, AUC didėjimas yra tiesinis ir proporcingas dozei.

Maisto įtaka hidrochlorotiazido absorbcijai nedidelė ir kliniškai nereikšminga. Pavartojus hidrochlorotiazido per burną, absoliutus biologinis prieinamumas yra 70 %.

Pasiskirstymas

Menamas pasiskirstymo tūris yra 4-8 l/kg. 40-70 % kraujyje cirkuliuojančio hidrochlorotiazido yra susijungusio su serumo baltymais, daugiausia serumo albuminų. Hidrochlorotiazido taip pat kaupiasi eritrocituose (maždaug 3 kartus didesnis kiekis nei kraujo plazmoje).

Metabolizmas ir išsiskyrimas

Hidrochlorotiazidas eliminuojamas daugiausiai nepakitusiu pavidalu. Galutinės hidrochlorotiazido eliminacijos fazės iš plazmos pusinės eliminacijos laikas yra vidutiniškai 6-15 valandų. Skiriant kartotines hidrochlorotiazido dozes jo kinetika nekinta, o vartojant kartą per parą akumuliacija yra minimali. Daugiau kaip 95 % absorbuotos dozės išskiriama su šlapimu, nepakitusiu pavidalu. Inkstinis klirensas susideda iš pasyvios filtracijos ir aktyvaus išskyrimo į inkstų kanalėlį.

Sudėtinis aliskireno ir hidrochlorotiazido vaistinis preparatas

Išgėrus Primeo HCT tablečių, didžiausios aliskireno koncentracijos kraujo plazmoje susidarymo laiko mediana yra 1 val., o hidrochlorotiazido – 2,5 val.

Primeo HCT absorbcijos greitis ir kiekis atitinka biologinį aliskireno ir hidrochlorotiazido prieinamumą, kai šių veikliųjų medžiagų skiriama atskirai. Maisto įtaka Primeo HCT farmakokinetikai yra panaši kaip veikliųjų medžiagų skiriant atskirai.

Pacientų savybės

Nustatyta, kad Primeo HCT yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės indekso ar etninės grupės.

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl šiems pacientams pradinės Primeo HCT dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie Primeo HCT vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Primeo HCT draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Kai inkstų funkcija sutrikusi, padidėja hidrochlorotiazido didžiausios koncentracijos plazmoje vidurkis ir AUC rodiklio reikšmė, o ekskrecijos pro inkstus greitis sumažėja. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 3 kartus didesnės hidrochlorotiazido AUC rodiklio reikšmės. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytos 8 kartus didesnės AUC rodiklio reikšmės. Sprimeo HCT draudžiama skirti pacientams, kuriems yra anurija ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 30 ml/min/1,73 m²) ir Sprimeo HCT negalima vartoti kartu su ARB arba AKF inhibitoriais pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.3 skyrių).

Aliskireno farmakokinetika ištirta galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems buvo atliekamos hemodializės. Pavartojus vienkartinę 300 mg geriamojo aliskireno dozę nustatyta, kad aliskireno farmakokinetika pakito labai nedaug (C_{max} rodiklis pakito mažiau kaip 1,2 karto; o AUC rodiklis padidėjo iki 1,6 karto), lyginant su atitinkamais rodmenimis sveikiems asmenims. GSIL sergantiems pacientams hemodializės atlikimo laikas reikšmingai nekeitė aliskireno farmakokinetikos savybių. Todėl tais atvejais, kai manoma, jog aliskireno būtina skirti GSIL sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, šiems pacientams vaisto dozės koreguoti nereikia. Tačiau aliskireno nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Senyviems pacientams pradinės Sprimeo HCT dozės koreguoti nereikia. Nedaugelio tyrimų duomenimis senyvo amžiaus sveikų ir sergančių hipertenzija tiriamųjų sisteminis hidrochlorotiazido klirensas buvo mažesnis, negu jaunų sveikų savanorių.

Duomenų apie vaisto farmakokinetiką pediatrijoms pacientams nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo aliskireno poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių veiklai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys atitinka žinomą vietinį dirginamąjį vaisto poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį. 2 metų trukmės tyrimo su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimo su transgeninėmis pelėmis duomenimis, kancerogeninio aliskireno poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejis žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistiškai reikšmingi. Aliskirenas nesukelia jokio mutageninio poveikio, toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio. Jo skiriant žiurkėms, toksinio poveikio vaikingumui, prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta.

Siekiant patvirtinti hidrochlorotiazido vartojimą žmonėms, buvo atlikti ikiklinikiniai *in vitro* genotoksiškumo, galimo toksinio poveikio reprodukcijai ir kancerogeniškumo tyrimai su graužikais. Žinomi išsamūs klinikiniai hidrochlorotiazido vartojimo žmonėms duomenys, kurie pateikiami atitinkamuose skyriuose.

2 ir 13 savaičių trukmės toksiškumo tyrimų metu nustatyti duomenys atitiko anksčiau pastebėtus duomenis, kai buvo skiriamos aliskireno arba hidrochlorotiazido monoterapijos. Naujų ar netikėtų duomenų, kurie būtų svarbūs preparato skiriant žmonėms, nenustatyta. 13 savaičių trukmės toksiškumo tyrimo su žiurkėmis metu buvo pastebėta padidėjusi antinksčių liaukų glomerulinės zonos ląstelių vakuolizacija. Šie radiniai nustatyti tik hidrochlorotiazidu gydytiems gyvūnams, jų nerasta tiems gyvūnams, kuriems buvo skiriama tik aliskireno ar tirpiklio. Įrodymų, kad šie radiniai būtų ryškesni skiriant aliskireno ir hidrochlorotiazido preparatų derinio, nerasta, kadangi visiems gyvūnams pasireiškę minėti pokyčiai buvo nesunkūs.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Laktozės monohidratas
Kviečių krakmolos
Povidonas
Magnio stearatas
Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis
Talkas

Tabletės apvalkalas:

Talkas
Hipromeliozė
Makrogolis
Titano dioksidas (E 171)
Geležies oksidas, raudonasis (E 172)
Geležies oksidas, geltonasis (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

24 mėnesiai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

PA/Alu/PVC – Alu lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 7, 14, 28, 30, 50 arba 56 tabletės.
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 90, 98 arba 280 tablečių.

PVC/polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) – Alu lizdinės plokštelės:
Atskira pakuotė, kurioje yra 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 arba 98 tabletės.
Atskira pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 56 x 1 tabletė.
Daugiadozė pakuotė, kurioje yra 280 tablečių.
Daugiadozė pakuotė (perforuota vienadozė lizdinė plokštelė), kurioje yra 98 x 1 tabletė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių ar stiprumų pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/683/061-080

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2011-06-23

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Farmakologinio budrumo sistema

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti rinkodaros teisės bylos 1.8.1 modulyje aprašytos farmakologinio budrumo sistemos buvimą ir funkcionavimą, prieš šį vaistinį preparatą pateikdamas į rinką ir jam esant rinkoje.

Rizikos valdymo planas

Rinkodaros teisės turėtojas išsipareigoja ir vykdyti farmakologinio budrumo veiklą, išsamiai aprašytą farmakologinio budrumo plane, pateiktame rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulio rizikos valdymo plane ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) suderintuose jo atnaujinimuose.

Remiantis CHMP žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemų rekomendacijomis, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas kartu su kitu periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PSUR).

Be to, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- gavus naujos informacijos, kuri gali įtakoti esamą saugumo specifikaciją, farmakologinio budrumo planą arba rizikos mažinimo veiklą;
- per 60 dienų po to, kai pasiekiamas svarbus farmakologinio budrumo arba rizikos mažinimo etapas;
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai.

• SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Nereikia.

• IPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS

Rinkodaros teisės turėtojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Rinkodaros teisės turėtojas turi pateikti veikliu preparatu kontroliuoto klinikinio tyrimo ALTITUDE galutinius duomenis ir tyrimo ataskaitą.	2012-07-31
Rinkodaros teisės turėtojas turi pateikti atnaujintą rizikos valdymo planą, kuriame būtų išsamiai aprašyta visa rizika dėl saugaus vartojimo, farmakologinio budrumo veiksmai ir priemonės skirtos nustatyti, apibūdinti, išvengti ar sumažinti rizikas.	Per mėnesį po komisijos sprendimo.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**SULANKSTOMA DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI, KURIOJE YRA PVC/PCTFE
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

7 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/010	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/011	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/012	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/013	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/014	50 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/015	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/016	56 plėvele dengtos tabletės (56x1; perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)
EU/1/11/683/017	90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/018	98 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**SULANKSTOMA DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI, KURIOJE YRA PA/ALU/PVC
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

7 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/001	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/002	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/003	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/004	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/005	50 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/006	56 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/ALU/PVC)

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (KALENDORIUS) (PVC/PCTFE ARBA PA/ALU/PVC)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS), KURIOJE YRA PVC/PCTFE LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

14 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.
49 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/020

280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

EU/1/11/683/019

98 plėvele dengtos tabletės (2x49; perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS), KURIOJE YRA PA/ALU/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

14 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.
30 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 3 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 30 tablečių.
49 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/009	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)
EU/1/11/683/007	90 plėvele dengtų tablečių (3x30)
EU/1/11/683/008	98 plėvele dengtos tabletės (2x49)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĒLYNĄ DĖŽUTĘ), KURIOJE YRA PVC/PCTFE LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

98 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.
280 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/019

98 plėvele dengtos tabletės (2x49; perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

EU/1/11/683/020

280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĒLYNĄ DĖŽUTĖ), KURIOJE YRA PA/ALU/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

98 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.
280 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.
90 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 3 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 30 tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/008	98 plėvele dengtos tabletės (2x49)
EU/1/11/683/009	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)
EU/1/11/683/007	90 plėvele dengtų tablečių (3x30)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**SULANKSTOMA DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI, KURIOJE YRA PVC/PCTFE
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 150 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

7 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/030	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/031	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/032	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/033	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/034	50 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/035	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/036	56 plėvele dengtos tabletės (56x1; perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)
EU/1/11/683/037	90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/038	98 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**SULANKSTOMA DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI, KURIOJE YRA PA/ALU/PVC
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 150 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

7 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/021	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/022	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/023	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/024	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/025	50 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/026	56 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Primeo HCT 150 mg/25 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/ALU/PVC)

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (KALENDORIUS) (PVC/PCTFE ARBA PA/ALU/PVC)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spriemo HCT 150 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS), KURIOJE YRA PVC/PCTFE LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 150 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

14 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.
49 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/040

280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

EU/1/11/683/039

98 plėvele dengtos tabletės (2x49; perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS), KURIOJE YRA PA/ALU/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 150 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

14 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.
30 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 3 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 30 tablečių.
49 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/029	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)
EU/1/11/683/027	90 plėvele dengtų tablečių (3x30)
EU/1/11/683/028	98 plėvele dengtos tabletės (2x49)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĒLYNĄ DĖŽUTĖ), KURIOJE YRA PVC/PCTFE LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 150 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

98 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.
280 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/039

98 plėvele dengtos tabletės (2x49; perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

EU/1/11/683/040

280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĖLYNĄ DĖŽUTĘ), KURIOJE YRA PA/ALU/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

98 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.
280 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.
90 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 3 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 30 tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/028	98 plėvele dengtos tabletės (2x49)
EU/1/11/683/029	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)
EU/1/11/683/027	90 plėvele dengtų tablečių (3x30)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**SULANKSTOMA DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI, KURIOJE YRA PVC/PCTFE
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

7 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/050	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/051	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/052	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/053	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/054	50 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/055	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/056	56 plėvele dengtos tabletės (56x1; perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)
EU/1/11/683/057	90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/058	98 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**SULANKSTOMA DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI, KURIOJE YRA PA/ALU/PVC
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

7 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/041	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/042	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/043	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/044	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/045	50 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/046	56 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/ALU/PVC)

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (KALENDORIUS) (PVC/PCTFE ARBA PA/ALU/PVC)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spriemo HCT 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS), KURIOJE YRA PVC/PCTFE LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

14 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.
49 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/060

280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

EU/1/11/683/059

98 plėvele dengtos tabletės (2x49; perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS), KURIOJE YRA PA/ALU/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

14 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.
30 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 3 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 30 tablečių.
49 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/049	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)
EU/1/11/683/047	90 plėvele dengtų tablečių (3x30)
EU/1/11/683/048	98 plėvele dengtos tabletės (2x49)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĒLYNĄ DĖŽUTĘ), KURIOJE YRA PVC/PCTFE LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

98 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.
280 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/059

98 plėvele dengtos tabletės (2x49; perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

EU/1/11/683/060

280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĒLYNĄ DĖŽUTĖ), KURIOJE YRA PA/ALU/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

98 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.
280 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.
90 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 3 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 30 tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/048	98 plėvele dengtos tabletės (2x49)
EU/1/11/683/049	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)
EU/1/11/683/047	90 plėvele dengtų tablečių (3x30)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**SULANKSTOMA DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI, KURIOJE YRA PVC/PCTFE
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

7 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/070	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/071	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/072	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/073	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/074	50 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/075	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/076	56 plėvele dengtos tabletės (56x1; perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)
EU/1/11/683/077	90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/078	98 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**SULANKSTOMA DĖŽUTĖ ATSKIRAI PAKUOTEI, KURIOJE YRA PA/ALU/PVC
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

7 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/061	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/062	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/063	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/683/064	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/065	50 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/683/066	56 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Primeo HCT 300 mg/25 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PVC/PCTFE ARBA PA/ALU/PVC)

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (KALENDORIUS) (PVC/PCTFE ARBA PA/ALU/PVC)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS), KURIOJE YRA PVC/PCTFE LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

14 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.
49 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/080

280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

EU/1/11/683/079

98 plėvele dengtos tabletės (2x49; perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS), KURIOJE YRA PA/ALU/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Primeo HCT 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

14 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.
30 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 3 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 30 tablečių.
49 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/069	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)
EU/1/11/683/067	90 plėvele dengtų tablečių (3x30)
EU/1/11/683/068	98 plėvele dengtos tabletės (2x49)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĒLYNĄ DĖŽUTĖ), KURIOJE YRA PVC/PCTFE LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

98 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.
280 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/079

98 plėvele dengtos tabletės (2x49; perforuota vienadozė lizdinė plokštelė)

EU/1/11/683/080

280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĖLYNĄ DĖŽUTĘ), KURIOJE YRA PA/ALU/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir kviečių krakmolo.
Išsamesnės informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

98 plėvele dengtos tabletės
Daugiadozė pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.
280 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.
90 plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotę sudaro 3 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 30 tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/683/068	98 plėvele dengtos tabletės (2x49)
EU/1/11/683/069	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)
EU/1/11/683/067	90 plėvele dengtų tablečių (3x30)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Vaistinis preparāts neberēģistrēots

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Primeo HCT 150 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Primeo HCT 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

Aliskirenas / hidrochlorotiazidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Primeo HCT ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Primeo HCT
3. Kaip vartoti Primeo HCT
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Primeo HCT
6. Kita informacija

1. KAS YRA PRIMEO HCT IR KAM JIS VARTOJAMAS

Primeo HCT tablečių sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos, vadinamos aliskirenu ir hidrochlorotiazidu. Abi šios medžiagos padeda reguliuoti padidėjusį kraujospūdį (hipertenziją).

Aliskirenas priklauso naujai vaistų grupei, vadinamai renino inhibitoriais. Pastarieji sumažina organizme gaminamo angiotenzino II kiekį. Angiotenzinas II skatina siaurėti kraujagysles ir dėl to didėja kraujospūdis. Sumažėjus angiotenzino II kiekiui, kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis mažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso vadinamųjų tiazidinių diuretikų grupei. Hidrochlorotiazidas didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Padidėjęs kraujospūdis didina krūvį širdžiai ir arterijoms. Jei kraujospūdis yra padidėjęs ilgai, tokia būklė gali pažeisti galvos smegenų, širdies ir inkstų kraujagysles bei sukelti insultą, širdies nepakankamumą, miokardo infarktą ar inkstų nepakankamumą. Sumažinus kraujospūdį iki normalaus, minėtų ligų išsivystymo pavojus sumažėja.

Primeo HCT vartojamas padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT SPRIMEO HCT

Sprimeo HCT vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) aliskireniui ar hidrochlorotiazidui, sulfonamidų grupės vaistams (krūtinės ląstos ar šlapimo takų infekcijoms gydyti vartojamiems vaistams) arba bet kuriai pagalbinei Sprimeo HCT medžiagai; jei manote, kad galite būti alergiškas, prieš pradėdami vartoti Sprimeo HCT pasitarkite su gydytoju;
- jeigu Jums buvo pasireiškusios žemiau išvardintos angioneurozinės edemos formos (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas):
 - angioneurozinė edema (vartojant aliskireno),
 - paveldima angioneurozinė edema,
 - nežinomos kilmės angioneurozinė edema;
- jei esate daugiau nei 3 mėnesius nėščia (Taip pat yra geriau vengti Sprimeo HCT vartoti ankstyvojo nėštumo metu - žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu Jūsų nėštumas yra tarp trečio ir devinto mėnesio;
- jeigu yra sunkus kepenų ar sunkus inkstų sutrikimas;
- jeigu Jums sunku šlapintis (anurija);
- jeigu, nepaisant taikomo gydymo, kalio arba natrio kiekis kraujyje yra mažesnis už normalų;
- jeigu, nepaisant taikomo gydymo, kalcio kiekis kraujyje yra didesnis už normalų;
- jeigu sergate podagra (kai sąnariuose susidaro šlapimo rūgšties kristalų).
- jeigu Jūs vartojate ciklosporino (organų atmetimui po transplantacijos išvengti arba kitoms būklėms, pavyzdžiui, reumatoidiniam artritui ar atopiniam dermatitui gydyti vartojamo vaisto), itrakonazolo (vaisto, vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti) arba kvinidino (širdies ritmo atstatymui vartojamo vaisto);
- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu ar yra sutrikusi inkstų veikla ir Jums skiriama kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.

Jeigu Jums yra bet kuri iš šių būklių, nevartokite Sprimeo HCT ir pasitarkite su gydytoju.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jums sutrikusi inkstų veikla, Jūsų gydytojas įvertins ar skirti Jums Sprimeo HCT ir gali norėti Jus atidžiau stebėti;
- jeigu Jums persodintas inkstas;
- jeigu Jūs sergate kepenų liga;
- jeigu Jūs sergate širdies liga;
- jeigu Jums pasireiškia angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas arba veido, rankų ir pėdų, akių voku, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas); jei taip atsitiktų, nutraukite Sprimeo HCT vartojimą ir kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jūs sergate diabetu (padidėjęs cukraus kiekis kraujyje);
- jeigu Jūsų kraujyje padidėjęs cholesterolio ar trigliceridų kiekis;
- jeigu Jūs sergate liga, vadinama raudonąja vilklige (taip pat vadinama „vilklige“ arba „SRV“);
- jeigu Jūs sergate alergija ar astma;
- jeigu Jūs vartojate kurio nors vaisto iš toliau nurodytų vaistų grupių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - „angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio, ramiprilio ir kt.,arba
 - „angiotenzino II receptoriaus blokatoriumi“ vadinamo vaisto, pavyzdžiui, valsartano, telmisartano, irbesartano ir kt.
- jeigu Jūs laikotės dietos, kurioje yra mažesnis druskos kiekis;
- jeigu Jums pasireiškia tokių požymių ar simptomų, kaip didelis troškulys, burnos džiūvimas, bendras silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas arba nenormaliai greitas širdies susitraukimų dažnis, kurie gali rodyti per stiprų hidrochlorotiazido (esančio Sprimeo HCT sudėtyje) poveikį.
- jeigu Jums pabuvus saulėje pasireiškia odos reakcijų, pvz., bėrimas;
- jeigu Jums susilpnėja regėjimas arba atsiranda akies skausmas; šie simptomai gali būti padidėjusio akispūdžio požymiais ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaičių nuo Sprimeo HCT vartojimo pradžios; negydant šie simptomai gali sukelti negrįžtamą regėjimo sutrikimą.

Jei Jums yra bent viena iš šių sąlygų, pasakykite apie tai gydytojui.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojū nėštumo laikotarpiu Sprimeo HCT vartoti nerekomenduojama. Jei esate nėščia ilgiau kaip 3 mėnesius, šio vaisto vartoti negalite, nes tokiu nėštumo laikotarpiu vartojamas Sprimeo HCT gali padaryti didžiulės žalos Jūsų vaikui (žr. skyrių „Nėštumas“).

Sprimeo HCT nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypatingai svarbu, kad pasakytumėte savo gydytojui, jei vartojate kurį nors iš toliau nurodytų vaistų:

- ličio preparatų (vaistų kai kuriems depresijos tipams gydyti);
- vaistų ar medžiagų, kurios didina kalio kiekį Jūsų kraujyje; šiems vaistams ar medžiagoms priklauso kalio papildai ar druskos pakaitalai, kuriuose yra kalio, kalį organizme sulaukiantys vaistai ir heparinas;
- vaistų, kurie gali mažinti kalio kiekį kraujyje, pavyzdžiui, diuretikų (šlapimą varančių preparatų), kortikosteroidų, vidurius laisvinančių vaistų, karbenoksolono, amfotericino arba penicilino G;
- vaistų, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę tachikardiją „torsades de pointes“ (neregularius širdies susitraukimus), pavyzdžiui, antiaritminių vaistų (širdies veiklos sutrikimams gydyti vartojamų vaistų) ir kai kurių vaistų nuo psichozės;
- vaistų, kurie gali mažinti natrio kiekį kraujyje, pavyzdžiui, antidepresantų, vaistų nuo psichozės, vaistų nuo epilepsijos (karbamazepino);
- vaistų, kurie vartojami skausmui malšinti, tokių kaip nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant selektyvius ciklooksigenazės-2 inhibitorius (Cox-2 inhibitorius);
- vaistų, skirtų kraujospūdžiui mažinti, įskaitant metildopą;
- kraujospūdžiui didinti vartojamų vaistų, tokių kaip noradrenalino ar adrenalino;
- digoksino ar kitų rusmenės glikozidų (širdies ligoms gydyti vartojamų vaistų);
- vitamino D ir kalcio druskų;
- cukriniam diabetui gydyti vartojamų vaistų (geriamųjų preparatų, pvz., metformino, ar insulino);
- vaistų, kurie gali didinti cukraus kiekį kraujyje, tokių kaip beta adrenoblokatorių ir diazoksido;
- podagrai gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, alopurinolio;
- anticholinerginių preparatų (įvairiems sutrikimams, pvz., virškinimo trakto spazmui, šlapimo pūslės spazmui, astmai, supimo ligai, raumenų spazmui, Parkinsono ligai, gydyti vartojamų vaistų, taip pat vartojamų kaip pagalbine priemone anestezijos metu);
- amantadino (vaisto vartojamo Parkinsono ligai gydyti, taip pat vartojamo apsaugoti nuo tam tikrų virusų sukeltų ligų ar šioms ligoms gydyti);
- kolestiramino, kolestipolio ir kitokių dervų (medžiagų, daugiausia vartojamų padidėjusiam lipidų kiekiui kraujyje gydyti);
- citotoksinių vaistų (vartojamų vėžiui gydyti), pavyzdžiui, metotreksato ar ciklofosfamido;
- raumenis atpalaiduojančių preparatų (chirurginių operacijų metu naudojamų vaistų, kurie atpalaiduoja raumenis);
- alkoholio, migdomųjų preparatų ir anestetikų (chirurginių operacijų ar kitų procedūrų metu pacientams skiriamų vaistų);
- kontrastinių preparatų, kurių sudėtyje yra jodo (vaizdinių tyrimų metu naudojamų preparatų);
- vaistų nuo artrito.

Jūsų gydytojui gali reikėti keisti Jums paskirtą dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių, jei vartojate kurį nors iš toliau nurodytų vaistų:

- furozemido, kuris priklauso diuretikų arba šlapimą varančių vaistų grupei ir kuris vartojamas išskiriamo šlapimo kiekiui didinti;
- kai kurių infekcijai gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, ketokonazolo;
- verapamilio, vaisto, skirto mažinti aukštą kraujospūdį, atstatyti širdies ritmą arba gydyti krūtinės anginą.

Sprimeo HCT vartojimas su maistu ir gėrimais

Sprimeo HCT reikia vartoti nedaug pavalgis, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Sprimeo HCT vartoti kartu su greipfrutų sultimis negalima.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (arba manote, kad galite pastoti), privalote pasakyti savo gydytojui. Jūsų gydytojas turbūt lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Sprimeo HCT. Sprimeo HCT yra nerekomenduojamas nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes vartojamas po trečiojo nėštumo mėnesio jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymas

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Sprimeo HCT nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą. Sprimeo Sprimeo

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant šio vaisto, kaip ir kitų vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti, gali pasireikšti svaigulys. Jei Jums pasireiškia šis požymis, nevairuokite ir nevaldykite įrenginių ar mechanizmų.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Sprimeo HCT medžiagas

Sprimeo HCT sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Sprimeo HCT sudėtyje yra kviečių krakmolo. Tinka sergantiems celiakija. Šio vaisto negalima vartoti kviečiams alergiškiems pacientams (ši liga skiriasi nuo celiakijos).

3. KAIP VARTOTI SPRIMEO HCT

Sprimeo HCT visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprasta Sprimeo HCT dozė yra viena tabletė per parą. Tabletę reikia nuryti nekramtytą užgeriant trupučiu vandens. Sprimeo HCT reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Sprimeo HCT negalima vartoti kartu su greipfrutų sultimis. Atsižvelgdamas į vaisto poveikį kraujospūdžiui, gydytojas gali koreguoti vaisto dozę.

Sprimeo HCT Jums galėjo būti paskirtas todėl, kad anksčiau Jūsų vartotas gydymas nepakankamai mažino kraujospūdį. Tokiu atveju gydytojas Jums paaiškins, kaip vietoje pastarojo gydymo pradėti vartoti Sprimeo HCT.

Pavartojus per didelę Sprimeo HCT dozę

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug Sprimeo HCT tablečių, nedelsiant kreipkitės į gydytoją. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Sprimeo HCT

Pamiršus pavartoti Sprimeo HCT, vaisto dozę išgerkite iškart prisiminę, o kitą dozę gerkite įprastu laiku. Tačiau jei jau beveik laikas kitai dozei, tai ją ir išgerkite įprastu laiku. **Negalima** vartoti dvigubos dozės (iškart dviejų tablečių) norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nenustokite vartoti šio vaisto, net jei jaučiatės gerai (nebent Jūsų gydytojas nurodė tai padaryti). Žmonės, kurių kraujospūdis padidėjęs, dažnai nepastebi jokių šios būklės požymių. Daugelis jaučiasi gerai. Labai svarbu, kad vaisto vartotumėte tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Tuomet bus geresni gydymo rezultatai ir pasireikš mažiau šalutinių reiškinių. Lankykitės pas gydytoją, net jei gerai jaučiatės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Sprimeo HCT, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums gali reikėti nutraukti Sprimeo HCT vartojimą.

Klinikinių tyrimų metu Sprimeo HCT gydytiems pacientams pasireiškė toks šalutinis poveikis:

Dažni šalutiniai reiškiniai (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 10):

- Viduriavimas

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį dviejų veikliųjų medžiagų vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Aliskirenas:

Dažni šalutiniai reiškiniai (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 10):

- Viduriavimas
- Sąnarių skausmas (artralgija)
- Padidėjęs kalio kiekis kraujyje
- Svaigulys

Nedažni šalutiniai reiškiniai (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 100):

- Odos bėrimas (tai gali būti alerginių reakcijų ar angioneurozinės edemos požymis – žr. toliau apie „Retus“ šalutinius reiškinius)
- Inkstų problemos įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą (labai sumažėjęs šlapimo išsiskyrimas)
- Delnų, kulksių ar pėdų patinimas (periferinė edema)
- Sunkios odos reakcijos (toksinė epidermio nekrolizė ir/arba burnos gleivinės reakcijos – odos paraudimas, lūpų, akių ar burnos pūslės, odos lupimasis, karščiavimas)
- Sumažėjęs kraujospūdis

Reti šalutiniai reiškiniai (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 1 000):

- Alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas) ir angioneurozinė edema (jų simptomai gali pasireikšti kaip pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas, svaigulys)
- Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje

Hidrochlorotiazidas:

Labai dažni (pasireiškia daugiau nei 1 pacientui iš 10):

- Sumažėjęs kalio kiekis kraujyje
- Padidėjęs lipidų kiekis kraujyje

Dažni (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 10):

- Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje
- Sumažėjęs magnio kiekis kraujyje
- Sumažėjęs natrio kiekis kraujyje
- Svaigulys ar alpimas atsistojus
- Sumažėjęs apetitas
- Pykinimas ir vėmimas
- Niežintis bėrimas ir kiti bėrimo tipai
- Negalėjimas pasiekti ir išlaikyti erekcijos

Reti (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 1 000):

- Sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje (kartais pasireiškiantis kraujavimu ar mėlynių susidarymu po oda)
- Padidėjęs kalcio kiekis kraujyje
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- Medžiagų apykaitos būklės cukrinio diabeto metu pablogėjimas
- Liūdna nuotaika (depresija)
- Miego sutrikimas
- Svaigulys
- Galvos skausmas
- Dilgčiojimo ar tirpimo pojūtis
- Regos sutrikimas
- Nereguliarus širdies susitraukimų ritmas
- Nemalonus pojūtis pilve
- Vidurių užkietėjimas
- Viduriavimas
- Kepenų sutrikimai, kurie gali pasireikšti kartu su pageltusia oda ir akių baltymais
- Padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai
- Padidėjęs cukraus kiekis šlapime

Labai reti (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 10 000):

- Karščiavimas, gerklės skausmas ar opų susidarymas burnos ertmės gleivinėje, dažnesnės infekcijos (sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius ar šių ląstelių nebuvimas)
- Blyški oda, nuovargis, dusulys, tamsios spalvos šlapimas (hemolizinė mažakraujystė)
- Bėrimas, niežulys, dilgėlinė, apsunkintas kvėpavimas ar rijimas, svaigulys (padidėjusio jautrumo reakcija)
- Sumišimas, nuovargis, raumenų trūkčiojimas ir spazmai, pagreitėjęs kvėpavimas (hipochloreminė alkalozė)
- Apsunkintas kvėpavimas su karščiavimu, kosulys, švokštimas, dusulys (kvėpavimo sutrikimas, įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
- Stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (kasos uždegimas)
- Veido bėrimas, sąnarių skausmas, raumenų sutrikimas, karščiavimas (raudonoji vilkligė)
- Kraujagyslių uždegimas, pasireiškiantis tokiais simptomais, kaip bėrimas, purpurinės ar raudonos spalvos odos dėmės, karščiavimas (vaskulitas)
- Sunkus odos sutrikimas, kuris pasireiškia bėrimu, odos raudoniu, pūslių susidarymu lūpų, akių ar burnos gleivinėje, odos lupimusi, karščiavimu (toksinė epidermio nekrolizė)

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Silpnumas
- Mėlynių susidarymas ir dažnos infekcijos (aplazinė mažakraujystė)
- Susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio (galimi ūminės uždarojo kampo glaukomos požymiai)
- Sunki odos liga, kuri pasireiškia bėrimu, odos raudoniu, pūslių susidarymu lūpų, akių ar burnos gleivinėje, odos lupimusi, karščiavimu (daugiaformė eritema)
- Raumenų spazmai
- Žymiai sumažėjęs šlapimo išskyrimas (galimas inkstų veiklos sutrikimo ar inkstų nepakankamumo požymis), silpnumas (astenija)
- Karščiavimas

SprimeoSprimeo

5. KAIP LAIKYTI SPRIMEO HCT

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Sprimeo HCT vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6. KITA INFORMACIJA

Sprimeo HCT sudėtis

- Vienoje Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido. Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, laktozės monohidratas, kviečių krakmolos, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, talkas, hipromeliozė, makrogolis, titano dioksidas (E 171).
- Vienoje Sprimeo HCT 150 mg/25 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido. Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, laktozės monohidratas, kviečių krakmolos, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, talkas, hipromeliozė, makrogolis, titano dioksidas (E 171), raudonasis geležies oksidas (E 172), geltonasis geležies oksidas (E 172).
- Vienoje Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido. Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, laktozės monohidratas, kviečių krakmolos, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, talkas, hipromeliozė, makrogolis, titano dioksidas (E 171), raudonasis geležies oksidas (E 172), juodasis geležies oksidas (E 172).
- Vienoje Sprimeo HCT 300 mg/25 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido. Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, laktozės monohidratas, kviečių krakmolos, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, talkas, hipromeliozė, makrogolis, titano dioksidas (E 171), raudonasis geležies oksidas (E 172), geltonasis geležies oksidas (E 172).

Sprimeo HCT išvaizda ir kiekis pakuotėje

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg plėvele dengta tabletė yra baltos spalvos, ovali plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „LCI“, o kitoje – „NVR“.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg plėvele dengta tabletė yra blyškiai geltonos spalvos, ovali plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „CLL“, o kitoje – „NVR“.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg plėvele dengta tabletė yra baltai violetinės spalvos, ovali plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „CVI“, o kitoje – „NVR“.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg plėvele dengta tabletė yra šviesiai geltonos spalvos, ovali plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „CVV“, o kitoje – „NVR“.

Sprimeo HCT tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 arba 98 tabletės.

Daugiadozėse pakuotėse yra 90 (3x30), 98 (2x49) arba 280 (20x14) tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės arba ne visų stiprumų tabletės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: ++358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje
<http://www.ema.europa.eu>

Vaistinis preparatas neberegistruotas