

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (aliskiren) (hemifumarāta formā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazide).

Palīgvielas: Katra tablete satur 25 mg laktozes monohidrāta un 24,5 mg kviešu cietes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Baltas, abpusēji izliektas, ovālas formas apvalkotās tabletes ar uzdrukātu "LCT" uz vienas puses un "NVR" uz otras puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem.

Primeo HCT ir indicēts pacientiem, kuriem asinsspiediena adekvāta kontrole nav iespējama, lietojot aliskirēnu vai hidrohlortiazīdu monoterapijas veidā.

Primeo HCT ir indicēts aizstājterapijai pacientiem, kuriem panākta adekvāta kontrole, vienlaikus lietojot aliskirēnu un hidrohlortiazīdu, ja devu līmenis ir tāds pats kā kombinētajā preparātā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Primeo HCT ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Primeo HCT ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Primeo HCT.

Antihipertensīvā darbība lielākoties izpaužas 1 nedēļas laikā, un maksimālu iedarbību novēro 4 nedēļu laikā.

Devas pacientiem, kuriem nav iespējama pienācīga kontrole ar aliskirēna vai hidrohlortiazīda monoterapiju

Pirms pārejas uz fiksētu kombināciju ieteicama individuāla devu titrēšana ar katru no komponentiem. Ja tas ir klīniski pieņemami, var apsvērt iespēju nepastarpināti pāriet no monoterapijas uz fiksētas kombinācijas izmantošanu.

Primeo HCT 150 mg /12,5 mg var lietot pacienti, kuriem asinsspiediena pienācīga kontrole nav iespējama ar 150 mg aliskirēna vai 12,5 mg hidrohlortiazīda, lietojot tos monoterapijas veidā.

Ja asinsspiedienu neizdodas noregulēt pēc 2-4 nedēļu terapijas, devu var titrēt līdz Primeo HCT maksimālajai devai 300 mg/25 mg dienā. Deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta klīniskajai atbildreakcijai.

Devas aizstājterapijas gadījumā

Ērtības labad pacienti, kuri lieto aliskirēnu un hidrohlortiazīdu atsevišķu tablešu veidā, var pāriet uz fiksētas kombinācijas Sprimeo HCT tablešiem, kuras satur identiskas atsevišķo sastāvdaļu devas.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2). Tā kā Sprimeo HCT sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas pacientiem ar anūriju un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 30 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) Sprimeo HCT lietošana kopā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB) vai angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.2).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2). Sprimeo HCT ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Gados vecāki pacienti (vecāki par 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem ieteicamā aliskirēna sākumdeva ir 150 mg. Lielākajai daļai gados vecāku pacientu, devu palielinot līdz 300 mg, nenovēroja klīniski nozīmīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos.

Bērni

Sprimeo HCT nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1), vai pret citiem sulfonamīdu atvasinājumiem.
- Angioneirotiskā tūska pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.
- Iedzimta vai idiopātiska angioneirotiskā tūska.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt apakšpunktu 4.6).
- Anūrija.
- Smagi nieru darbības traucējumi (GFĀ < 30 ml/min/1,73 m²).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiponatriēmija, hiperkalcēmija un simptomātiska hiperurikēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu un itrakonazolu, kuri abi ir spēcīgi P-gp (glikoproteīna) inhibitori, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, hinidīnu), ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.5).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.4, 4.5 un 5.1).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Pacientiem ar paaugstinātu jutību ziņots par hipotensijas, sinkopes, insulta, hiperkaliēmijas gadījumiem un izmaiņām nieru funkcijā (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), it īpaši lietojot kombinācijā zāles, kas ietekmē šo sistēmu (skatīt apakšpunktu 5.1). Tādēļ renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas dubulta blokāde, lietojot aliskirēnu kopā ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) vai angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB), nav ieteicama.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Sirds mazspēja

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju (Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA) III-IV funkcionālā klase). Tā kā dati par klīnisko efektivitāti un drošību ir ierobežoti, Sprimeo HCT piesardzīgi jālieto pacientiem ar sirds mazspēju.

Angioneirotiskā tūska

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, saņemti ziņojumi par angioneirotiskās tūskas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioneirotisko tūska, pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu.

Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioneirotiskā tūska vai ir novēroti ar angioneirotisko tūska saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu angioneirotisko tūska izraisošu zāļu, tostarp RAAS blokatoru (angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru), lietošanas (skatīt apakšpunktu 4.8).

Aliskirēna terapijas laikā pacientiem ar angioneirotisko tūska anamnēzē var būt palielināts angioneirotiskās tūskas attīstības risks (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.8). Tāpēc aliskirēna ordinēšana pacientiem ar angioneirotisko tūska anamnēzē jāveic piesardzīgi, kā arī terapijas laikā un it sevišķi terapijas sākumā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktu 4.8).

Ja attīstās angioneirotiskā tūska, Sprimeo HCT lietošanas nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai nodrošinātu, ka pacienta elpceļi ir atbrīvoti.

Pacienti ar nātrija un/vai intravaskulāra tilpuma samazināšanos

Pacientiem ar hiponatriēmiju un/vai intravaskulāra tilpuma samazināšanos, piemēram, tādiem, kuri saņem lielas diurētiku devas, uzsākot lietot Sprimeo HCT, var novērot simptomātisku hipotensiju. Sprimeo HCT jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiponatriēmijas un/vai intravaskulāra tilpuma korekcijas.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Ārstēšana ar Sprimeo HCT jāuzsāk tikai pēc hipokaliēmijas un līdztekus esošas hipomagniēmijas korekcijas. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hipokaliēmijas rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hipokaliēmiju. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus pacientiem ar pastiprinātu kālija zudumu, piemēram, sāļu zudumu izraisītu nefropātiju vai pre-renalēm (kardiogēniem) nieru funkcijas traucējumiem. Ja hipokaliēmija attīstās terapijas laikā ar hidrohlortiazīdu, Sprimeo HCT lietošana jāpārtrauc, kamēr netiek sasniegts stabils kālija līmenis. Lai gan tiazīdu diurētiku lietošanas laikā var rasties hipokaliēmija, aliskirēna vienlaicīga lietošana var mazināt diurētiku inducētu hipokaliēmiju. Lielāks hipokaliēmijas risks ir pacientiem ar aknu cirozi, pacientiem ar lielu diurēzi, pacientiem, kuri nepietiekamā daudzumā iekšķīgi uzņem elektrolītus, un pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu kortikosteroīdu vai adrenokortikotropā hormona (AKTH) terapiju (skatīt apakšpunktu 4.5 un 4.8).

Tā kā pēcreģistrācijas periodā pēc aliskirēna lietošanas novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, un to var pastiprināt aliskirēna lietošana kopā ar citām RAAS ietekmējošām zālēm vai nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.5 un 4.8).

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hiponatriēmijas un hipohlorēmiskās alkalozes rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hiponatriēmiju. Hiponatriēmiju, kuru pavada neiroloģiski simptomi (slikta dūša, progresējoša dezorientācija, apātija). Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu jāuzsāk tikai pēc iepriekš pastāvošas hiponatriēmijas korekcijas. Gadījumā, ja terapijas laikā ar Sprimeo HCT attīstās smaga vai strauja hiponatriēmija, ārstēšana jāpārtrauc līdz nātrija līmenis asinīs normalizējas.

Nav pierādījumu, ka Sprimeo HCT varētu mazināt vai novērst diurētiku izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīdu deficīts parasti ir viegli izteikts un nav jāārstē.

Visiem pacientiem, kuri lieto tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus, periodiski jākontrolē elektrolītu (it īpaši kālija, nātrija, magnija) līmeņa pārmaitas.

Tiazīdu grupas līdzekļi mazina kalcija izvadīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Sprimeo HCT lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu, traucējumus izraisītu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu grupas līdzekļu lietošana.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt azotēmijas rašanos pacientiem ar hronisku nieru slimību. Ja Sprimeo HCT tiek lietots pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicama periodiska elektrolītu kontrole serumā, tai skaitā kālija, kreatinīna un urīnskābes līmeņa. Sprimeo HCT ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai anūriju (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacientiem ar viegļiem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A}$ ir $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nav pieredzes par Sprimeo HCT lietošanu pacientiem, kuriem nesēn veikta nieru transplantācija.

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, piesardzība jāievēro lietojot aliskirēnu pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga un ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds slimība, aknu slimība, cukura diabēts vai nieru slimība. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar AKEI vai ARB ir kontrindicēta.

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Aknu darbības traucējumi

Tiazīdu grupas līdzekļi pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai progresējošu aknu slimību jālieto piesardzīgi, jo šķidruma un elektrolītu līmeņa nelielas izmaiņas var veicināt aknu komu. Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Nav pieejami dati par Razilez HCT lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tā kā Sprimeo HCT sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.2).

Nav klīniskās pieredzes, lietojot Sprimeo HCT pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori

300 mg aliskirēna vienlaicīga lietošana ar 200 mg ketokonazola vai 240 mg verapamila attiecīgi par 76% vai 97% palielināja aliskirēna AUC. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem, piemēram, ketokonazolu vai verapamilu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro attiecībā uz pacientiem, kuri slimo ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju.

Nieru artērijas stenoze un renovaskulāra hipertensija

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Sprimeo HCT lietošanu pacientiem ar vienpusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi. Tomēr, tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozi tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Sistēmiska sarkanā vilkēde

Ir saņemti ziņojumi par sistēmiskās sarkanās vilkēdes saasinājumiem vai aktivēšanos tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošanas laikā.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno funkciju

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mainīt glikozes toleranci un paaugstināt holesterīna un triglicerīdu un urīnskābes līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu var būt nepieciešama insulīna vai perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu devas korekcija. Pacientiem ar cukura diabētu Sprimeo HCT lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Tā kā Sprimeo HCT sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas simptomātiskas hiperurikēmijas gadījumā (skatīt 4.3 apakšpunktu). Hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā samazināt urīnskābes klirensa dēļ un izraisīt vai pastiprināt hiperurikēmiju, kā arī veicināt podagras lēkmes rašanos jutīgiem pacientiem.

Tiazīdu grupas līdzekļi mazina kalcija izvadīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Sprimeo HCT lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu, traucējumus izraisošu hiperparatireozi. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu grupas līdzekļu lietošana.

Fotosensibilizācija

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietotājiem radušās fotosensibilizācijas reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.8). Ja terapijas ar Sprimeo HCT laikā rodas fotosensibilizācijas reakcija, ieteicams ārstēšanu pārtraukt. Ja nepieciešams atsākt diurētiskā līdzekļa lietošanu, ķermeņa virsmu ieteicams pasargāt no saules vai mākslīga UVA starojuma iedarbības.

Akūta slēgta kakta glaukoma

Hidrohlortiazīda, kas pieder sulfonamīdu grupai, lietošana ir saistīta ar idiosinkrātiskām reakcijām, kuru rezultātā attīstās akūta pārejoša miopija un akūta slēgta kakta glaukoma. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Neārstēta akūta slēgta kakta glaukoma var novest pie pastāvīga redzes zuduma. Primārā ārstēšana ir pēc iespējas ātrāka hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana. Ja intraokulārais spiediens joprojām netiek kontrolēts, jāapsver iespēja veikt neatliekamu konservatīvu ārstēšanu vai ķirurģisku iejaukšanos. Kā riska faktorus akūtas slēgta kakta glaukomas attīstībai var minēt alerģiju pret sulfonamīdu un penicilīnu grupas līdzekļiem.

Vispārīgi brīdinājumi

Ja attīstās smaga un nepārejoša caureja, terapija ar Sprimeo HCT jāpārtrauc.

Tāpat kā ar jebkuru antihipertensīvu līdzekli, pārāk izteikts asinsspiediena pazeminājums pacientiem ar išēmisku kardiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var būt par iemeslu miokarda infarktam vai insultam.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu var attīstīties pacientiem, taču vairāk iespējamās pacientiem ar alerģijas vai bronhiālas astmas gadījumiem anamnēzē.

Palīgvielas

Sprimeo HCT satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Sprimeo HCT satur kviešu cieti. Piemērots cilvēkiem ar celiakiju. Nevajadzētu lietot pacientiem ar kviešu alerģiju (atšķirīgu no celiakijas).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija par Sprimeo HCT mijiedarbību

Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā: Hidrohlortiazīda kāliju mazinošo darbību vājina aliskirēna kāliju aizturošā darbība. Tomēr hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā varētu pastiprināt citas zāles, kas saistītas ar kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citi kālija izdalīšanas veicinoši diurētiskie līdzekļi, kortikosteroīdi, caurejas līdzekļi, adrenokortikotropais hormons (AKTH), amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīns, salicilskābes atvasinājumi). Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kālija preparātiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.3, 4.4 un 5.1).

Zāles, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības: Ja Sprimeo HCT lieto kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības (piemēram, uzpirkstītes glikozīdi, antiaritmiski līdzekļi), ieteicams periodiski pārbaudīt kālija koncentrāciju serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp selektīvie ciklooksigenāze-2 inhibitori (COX-2 inhibitori), acetilsalicilskābe un neselektīvi NPL: Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. NPL var arī pavājināt diurētisko un antihipertensīvo hidrohlortiazīda aktivitāti.

Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna un hidrohlortiazīda lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot Razilez HCT kopā ar NPL, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Citi antihipertensīvi līdzekļi: Sprimeo HCT antihipertensīvā darbība var pastiprināties, ja vienlaikus lieto citus antihipertensīvus līdzekļus.

Papildu informācija par aliskirēna mijiedarbību

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.3, 4.4 un 5.1).

Aliskirēna klīniskos farmakokinētiskos pētījumos tika iekļauti tādi medikamenti kā acenokumarols, atenolols, celekoksibs, fenofibrāts, pioglitazons, allopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts, digoksīns, metformīns, amlodipīns, atorvastatīns, cimetidīns un hidrohlortiazīds. Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar šiem medikamentiem netika konstatēta. Rezultātā aliskirēna vai minēto vienlaikus lietoto zāļu devas pielāgošana nav nepieciešama.

Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu: Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti. Klīniskajā pētījumā rifampicīns, kas ir P-gp induktors, samazināja aliskirēna biopieejamību par aptuveni 50%. Citi P-gp induktori (asinszāles preparāti) var samazināt aliskirēna biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

Spēcīgi P-gp inhibitori: Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna 75 mg C_{max} aptuveni 2,5-reizes un AUC aptuveni 5-reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Veselīgiem brīvpārītīgajiem itrakonazols (100 mg) palielināja aliskirēna (150 mg) AUC un C_{max} attiecīgi 6,5 un 5,8 reizes. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontraindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori: Lietojot ketokonazolu (200 mg) vai verapamilu (240 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna AUC palielinājās attiecīgi par 76% vai 97%. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu vai verapamilu nepārsniegs robežas, kas tiktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga aliskirēna un ketokonazola lietošana uzlabo aliskirēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu, verapamilu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

P-gp substrāti vai vāji inhibitori: Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un C_{max} palielinājās par 50%.

Organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitori: Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka aliskirēns varētu būt organisko anjonu transporta polipeptīdu substrāts. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā OATP inhibitoriem, iespējama mijiedarbība (skatīt apakšpunktu „Greipfrūtu sula”).

Greipfrūtu sula: Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar aliskirēnu samazināja aliskirēna AUC un C_{max} . Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 61% un lietošana kopā ar 300 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 38%. Šis samazinājums iespējams saistīts ar greipfrūtu sulas izraisītu transporta polipeptīdu medietas organisko anjonu uzsūkšanās inhibīciju kuņģa-zarnu traktā. Tāpēc paaugstināta terapeitiskas neveiksmes riska dēļ greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Sprimeo HCT.

Furosemīds: Lietojot aliskirēnu vienlaikus ar furosemīdu, tā AUC un C_{max} samazinājās par attiecīgi 28% un 49%. Tādēļ, uzsākot un pielāgojot furosemīda terapiju, ieteicams kontrolēt iedarbību, lai izvairītos no iespējamās nepietiekamas devas lietošanas klīniskās situācijās ar šķidruma pārslodzi.

Varfarīns: Aliskirēna ietekme uz varfarīna farmakokinētiku nav pētīta.

Mijiedarbība ar pārtikas produktiem: Uzturs ar augstu tauku saturu būtiski samazina aliskirēna uzsūkšanos.

Papildu informācija par hidrohloriazīda mijiedarbību

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem var mijiedarboties šādas zāles.

Litijis: tiazīdi samazina litija renālo klīrensu, tādēļ, lietojot hidrohloriazīdu, var palielināties litija toksicitātes risks. Litija un hidrohloriazīda vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja šādu kombināciju uzskata par būtiski nepieciešamu, vienlaicīgas lietošanas laikā rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija serumā.

Zāles, kas var ierosināt torsades de pointes: Saistībā ar hipokaliēmijas risku, piesardzība jāievēro lietojot hidrohloriazīdu kopā ar zālēm, kas var ierosināt *torsades de pointes*, atsevišķi Ia un III klases antiaritmiskie un daži antipsihotiskie līdzekļi.

Zāles, kas ietekmē nātrija līmeni serumā: Diurētisko līdzekļu izraisītu hiponatriēmiju var pastiprināt lietošana kopā ar tādām zālēm kā antidepresanti, antipsihotiskie un pretepilepsijas līdzekļi utt. Ilgstošas ārstēšanas ar šīm zālēm laikā jāievēro piesardzība.

Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenālīns, adrenalīns): Hidrohlortiazīds var samazināt atbildes reakciju uz asinsspiedienu paaugstinošiem amīniem tādiem kā noradrenālīns. Šīs iedarbības klīniskā nozīme nav zināma un reakcijas samazinājums nav tik izteikts, lai tos nelietotu vispār.

Digoksīns un citi uzpirkstītes glikozīdi: Nevēlama ietekme var būt tiazīda ierosinātas hipokaliēmijas vai hipomagnēmijas veidošanās, kas veicina uzpirkstītes preparātu ierosinātas sirds aritmijas rašanos.

D vitamīns un kalcija sāļi: Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana kopā ar D vitamīnu vai kalcija sāļiem var pastiprināt kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā. Vienlaikus tiazīda grupas diurētisko līdzekļu lietošana var izraisīt hiperkalciēmiju pacientiem, kuri ir tendēti uz hiperkalciēmiju (piemēram, hiperparatiroidisms, audzēji vai ar D vitamīnu stārpniecību notiekošo procesu traucējumi), palielinot kalcija tubulāro reabsorbciju.

Pret diabēta līdzekļi (piemēram, insulīns un perorālie pret diabēta līdzekļi): Tiazīdu grupas līdzekļi var izmainīt glikozes toleranci. Var būt nepieciešama pret diabēta līdzekļa devas pielāgošana (skatīt apakšpunktu 4.4). Metformīns jālieto piesardzīgi, jo pastāv ar hidrohlortiazīdu saistītas iespējamās funkcionālas nieru mazspējas ierosinātas laktātacidozes risks.

Beta blokatori un diazoksīds: Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana vienlaikus ar beta blokatoriem var palielināt hiperglikēmijas risku. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var pastiprināt diazoksīda hiperglikēmisko ietekmi.

Podagras ārstēšanai lietotas zāles: Var būt nepieciešama urīkozūrisku zāļu devas pielāgošana, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Lietošana vienlaikus ar tiazīdu grupas līdzekļiem, arī hidrohlortiazīdu, var palielināt paaugstinātas jutības reakciju pret alopurinolu rašanās biežumu.

Antiholīnerģiskie līdzekļi un citas zāles, kuras ietekmē kuņģa motilitāti: Antiholīnerģiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, biperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību acīmredzot tādēļ, ka mazinās kuņģa-zarnu trakta kustīgums un kuņģa iztukšošanās ātrums. Savukārt, ir paredzams, ka prokinētiskie līdzekļi tādi kā cisaprīds var samazināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību.

Amantadīns: Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var palielināt amantadīna nevēlamo blakusparādību risku.

Jonu apmaiņas sveķi: Holestiramīns un kolestipols samazina tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, tai skaitā arī hidrohlortiazīda, uzsūkšanos. Rezultātā tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var sasniegt tikai subterapeitisko iedarbības līmeni. Tomēr mijiedarbību iespējams samazināt, izmainot hidrohlortiazīda un jonu apmaiņas sveķu lietošanas laika intervālu, lai hidrohlortiazīds tiktu lietots vismaz 4 stundas pirms vai 4-6 stundas pēc jonu apmaiņas sveķu lietošanas.

Citotoksiskie līdzekļi: Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izvadīšanu caur nierēm un pastiprināt to nomācošo iedarbību uz kaulu smadzenēm.

Nedepolarizējošie miorelaksanti: Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, pastiprina miorelaksantu, piemēram, kurāres atvasinājumu darbību.

Alkoholiskie dzērieni, barbiturāti vai narkotiskie līdzekļi: Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana kopā ar vielām, kurām piemīt asinsspiedienu pazeminošais efekts (piemēram, samazinot simpātiskas nervu sistēmas aktivitāti vai ar tiešas vazodilatācijas palīdzību), var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.

Metildopa: Saņemti atsevišķi ziņojumi par hemolītisko anēmiju, kas radusies pēc hidrohlortiazīda lietošanas vienlaikus ar metildopu.

Jodu saturošas kontrastvielas: Diurētisko līdzekļu ierosinātas dehidratācijas gadījumā ir palielināts akūtas nieru mazspējas risks, īpaši tad, ja lietotas lielas jodu saturoša līdzekļa devas. Tādēļ pirms šādu savienojumu ievadīšanas pacientiem jānovērš dehidratācija.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Aliskirēns nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt apakšpunktu 5.3). Citas vielas, kas darbojas tieši uz RAAS, izraisīja nopietnas augļa kroplības un jaundzimušo nāvi, ja tās lietoja otrajā un trešajā trimestrī. Pieredze ar hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības, īpaši tās pirmā trimestra, laikā ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami.

Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrā un trešā grūtniecības trimestrī var radīt augļa-placentas apasiņošanas traucējumus un tam var būt nevēlama ietekme uz augli un jaundzimušo, piemēram, dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, samazināta plazmas tilpuma un placentāras hipoperfūzijas riska dēļ, bez labvēlīgas ietekmes uz slimības gaitu.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot esenciālas hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņemot retus gadījumus, kad cita ārstēšana nevar tikt lietota.

Specifiski pētījumi ar šādu kombināciju nav veikti, tādēļ Sprimeo HCT nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontraindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.3). Plānojot grūtniecību, jau iepriekš jāizmanto piemērota alternatīva terapija. Ja terapijas laikā tiek atklāta grūtniecība, Sprimeo HCT lietošana attiecīgi jāpārtrauca, cik drīz vien iespējams.

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai aliskirēns izdalās cilvēka mātes pienā. Aliskirēns izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā.

Hidrohlortiazīds tiek izvadīts ar mātes pienu nelielos daudzumos. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus lielās devās, tie izraisa intensīvu diurēzi, kas, savukārt, var kavēt piena produkciju.

Sprimeo HCT lietošana zīdīšanas laikā nav ieteicama. Ja Sprimeo HCT tiek lietots zīdīšanas laikā, jālieto pēc iespējas mazāka deva.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Maz ticams, ka Sprimeo HCT varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāatceras, ka jebkuru antihipertensīvo līdzekļu terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai nespēks.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācija

Sprimeo HCT nekaitīgums novērtēts 9 klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās vairāk nekā 3 900 pacienti, tostarp 700 pacienti, kuri ārstēti ilgāk par 6 mēnešiem, un 190 pacienti, kuri ārstēti ilgāk par 1 gadu. Nevēlamo blakusparādību saistība ar dzimumu, vecumu, ķermeņa masas indeksu, rasi vai etnisko piederību netika novērota. Kopumā, veicot ārstēšanu ar Sprimeo HCT devās līdz 300 mg/25 mg, nevēlamo blakusparādību biežums bija līdzīgs kā ar placebo. Nevēlamās blakusparādības parasti bija viegli izteiktas un pārejošas, un tikai retos gadījumos to dēļ bija nepieciešama terapijas pārtraukšana. Biežākā novērota Sprimeo HCT nevēlamā blakusparādība ir caureja. Lietojot Sprimeo HCT, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru Sprimeo HCT sastāvdaļu (aliskirēnu un hidrohlortiazīdu), un kuras aprakstītas zemāk attiecīgajos atsevišķo komponentu paragrāfos.

Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Caureja

Caureja: caureja ir aliskirēna nevēlamā blakusparādība, kas atkarīga no devas. Kontrolētos klīniskajos pētījumos caurejas biežums Sprimeo HCT pacientu grupā bija 1,3%, salīdzinot ar 1,4% aliskirēna pacientu grupā vai 1,9% hidrohlortiazīda pacientu grupā.

Kālija koncentrācija serumā: lielā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā daudziem pacientiem aliskirēna (150 mg vai 300 mg) un hidrohlortiazīda (12,5 mg vai 25 mg) pretējā iedarbība uz kālija līmeni savstarpēji sabalansējās. Citiem pacientiem var dominēt viens vai otrs efekts. Riska grupas pacientiem periodiski, ar atbilstīgu intervālu jāpārbauda kālija līmenis serumā, lai noteiktu iespējamus elektrolītu līdzsvara traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.5).

Papildu informācija par atsevišķām sastāvdaļām

Lietojot Sprimeo HCT, var rasties citas nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru sastāvdaļu, pat tad, ja tās nav novērotas klīniskajos pētījumos.

Aliskirēns

Veicot ārstēšanu ar aliskirēnu līdz 300 mg devā, nevēlamo blakusparādību kopējais biežums bija līdzīgs kā ar placebo. Blakusparādības parasti bija vieglas un pārejošas, un to dēļ terapija bija jāpārtrauc tikai retos gadījumos. Biežākā nevēlamā blakusparādība bija caureja.

Zināmās aliskirēna nevēlamās blakusparādības uzskaitītas tabulā zemāk, izmantojot tos pašus nosacījumus, kas izmantoti pirms tam fiksētās kombinācijas aprakstā.

Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk:	Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Caureja
Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti:	Paaugstinātas jutības reakcijas
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk:	Izsitumi, smagas ādas blakusparādības (SĀB) tai skaitā toksiska epidermāla nekrolīze (TEN) un mutes dobuma gļotādas reakcijas
Reti:	Angioneirotiskā tūska
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži:	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	Akūta nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Retāk:	Perifēra tūska
Izmeklējumi	
Bieži:	Hiperkaliēmija
Reti:	Pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts hematokrīts
Reti:	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

Terapijas laikā ar aliskirēnu konstatēti angioneirotiskās tūska gadījumi un paaugstinātas jutības reakcijas. Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar aliskirēnu, angioneirotiskā tūska un paaugstinātas jutības reakcijas attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai salīdzinājuma zāļu grupā.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par angioneirotiskās tūsкас gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūsku), kas liecina par angioneirotisko tūsku. Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioneirotiskā tūska vai ir novēroti ar angioneirotisko tūsku saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu, angioneirotisko tūsкас izraisošu, zāļu, tostarp RAAS blokatoru (AKE inhibitoru vai ARB), lietošanas.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām.

Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakciju/angioneirotisku tūsku (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, izsitumiem, niezei, nātrenei vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūsakai, reibonim), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsazinās ar savu ārstu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pēc-reģistrācijas periodā ziņots ar artralģijas gadījumiem. Atsevišķos gadījumos tā attīstījās ar paaugstinātas jutības reakcijas sastāvdaļu.

Hemoglobīns un hematokrīts: tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%). Neviens pacients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda ietekme novērojama arī lietojot citus līdzekļus, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, piemēram, AKEI un ARB.

Kālija līmenis serumā: kālija līmeņa palielināšanās serumā novērota pēc aliskirēna lietošanas un to var paasināt lietošana kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, vai NPL. Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontraindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.1).

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4). Saņemti arī ziņojumi par perifēras tūsкас, kreatinīna koncentrācijas asinīs paaugstināšanās gadījumiem un smagām ādas blakusparādībām (SĀB), tai skaitā toksisku epidermālu nekrolīzi (TEN) un mutes dobuma gļotādas reakcijām.

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds tiek plaši parakstīts daudzu gadu garumā, bieži lielākās devās nekā tās, kuras satur Razilez HCT. Par sekojošām blakusparādībām tika ziņots pacientiem, ārstētiem tikai ar tiazīda grupas diurētiskiem līdzekļiem, tai skaitā ar hidrohlortiazīdu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Reti:	Trombocitopēnija, dažkārt ar purpuru
Ļoti reti:	Agranulocitoze, kaulu smadzeņu nomākums, hemolītiskā anēmija, leukopēnija
Nav zināmi:	Aplastiskā anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti:	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži:	Hipokaliēmija
Bieži:	Hiperurikēmija, hipomagniēmija, hiponatriēmija
Reti:	Hiperkalciēmija, hiperglikēmija, diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās
Ļoti reti:	Hipohlorēmiskā alkaloze
Psihiskie traucējumi	
Reti:	Depresija, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	
Reti:	Reibonis, galvassāpes, parestēzija
Acu bojājumi	
Reti:	Redzes traucējumi
Nav zināmi:	Akūta slēgta kakta glaukoma
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti:	Sirds aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti reti:	Respiratorais distress (tostarp pneimonīts un plaušu tūska)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Ēstgribas zudums, viegli slikta duša, vemšana
Reti:	Diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, caureja
Ļoti reti:	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Reti:	Intrahepātiska holestāze, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži:	Nātrene un cita veida izsitumi
Reti:	Fotosensibilizācijas reakcijas
Ļoti reti:	Ādas sarkanajai vilkēdei līdzīgas reakcijas, ādas sarkanās vilkēdes saasinājums, nekrotizējošs vaskulīts un toksiskā epidermālā nekrolīze
Nav zināmi:	<i>Erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Nav zināmi:	Muskuļa spazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi:	Nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Bieži:	Impotence
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Nav zināmi:	Astēnija, pireksija
Izmeklējumi	
Ļoti bieži:	Paaugstināts holesterola un triglicerīdu līmenis
Reti:	Glikozūrija

4.9 Pārdozēšana

Informācija par ārstēšanu Primeo HCT pārdozēšanas gadījumā nav pieejama. Iespējamākā pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna antihipertensīvā darbība.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana ir saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmija, hipohlorēmija, hiponatriēmija) un dehidratāciju pārmērīgas diurēzes rezultātā. Pārdozēšanas iespējamākās pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmijas rezultātā var būt muskuļu spazmas un/vai izteikta sirds aritmija, kas saistīta ar uzpirkstītes glikozīdu vai noteiktu antiaritmisku līdzekļu vienlaicīgu lietošanu. Ja rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk uzturoša terapija.

Pētījumā, kurš tika veikts ar pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*end-stage renal disease - ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze, aliskirēna dialīzes klīrenss bija zems (< 2% no perorālā klīrensa). Tāpēc dialīzes veikšana nav piemērota aliskirēna pārdozēšanas efekta ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: renīna inhibitoru (aliskirēns) kombinācijas ar diurētiskiem līdzekļiem (hidrohlortiazīds), ATĶ kods: C09XA52.

Primeo HCT apvienotas divas antihipertensīvas zāles, lai kontrolētu asinsspiedienu pacientiem ar esenciālu hipertensiju: aliskirēns pieder tiešas darbības renīna inhibitoru grupai, bet hidrohlortiazīds - tiazīdu diurētisko līdzekļu grupai. Šo vielu kombinācija ar savstarpēji papildinošu iedarbību nodrošina papildu antihipertensīvo darbību, samazinot asinsspiedienu izteiktāk nekā katra sastāvdaļa atsevišķi.

Aliskirēns

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams, aktīvs, nepēpīdu, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotenzinogēna pārvēršanos par angiotenzīnu I un samazinot angiotenzīna I un angiotenzīna II līmeņus. Citi līdzekļi, kas inhibē RAAS (angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori (AKEI) un angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50-80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem. Šobrīd iedarbības uz PRA klīniskā nozīme nav zināma.

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg lielu aliskirēna devu lietošana vienu reizi dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgu devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85-90% no maksimālās asinsspiedietu mazināšās iedarbības. Asinsspiedietu mazināšā iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Ir pieejami kombinētas terapijas pētījumi, kad aliskirēns pievienots diurētiskajam līdzeklim hidrohlorortiazīdam, kalcija kanālu blokatoram amlodipīnam un bēta adrenoreceptoru blokatoram atenololam. Minētās kombinācijas bija efektīvas un labi panesamas.

9 mēnešu nepietiekamas efektivitātes pētījumā, kurā piedalījās 901 gados vecāks pacients (≥ 65 gadiem) ar esenciālu sistolisku hipertensiju, ārstēšanas ar aliskirēnu efektivitāti un drošumu salīdzināja ar ārstēšanu ar ramiprilu. 36 nedēļu laikā pacienti saņēma aliskirēnu 150 mg vai 300 mg dienā, vai ramiprilu 5 mg vai 10 mg dienā, un viņiem bija iespēja saņemt papildus ārstēšanu - 12. nedēļā ar hidrohlorortiazīdu (12,5 mg vai 25 mg) un 22. nedēļā ar amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). 12 nedēļu laikā monoterapija ar aliskirēnu pazemināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 14,0/5,1 mmHg, salīdzinot ar 11,6/3,6 mmHg, lietojot ramiprilu. Izvēlētajā devu diapazonā netika pierādīts aliskirēna pārkums par ramiprilu. Gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena rādītāju atšķirības bija statistiski nozīmīgas. Abās ārstēšanas grupās panesamība bija līdzīga, tomēr par klepu biežāk ziņoja pacienti, kuri lietoja ramiprilu, salīdzinot pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu (14,2% vs. 4,4%). Pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu, visbiežāk novērotā blakusparādība bija caureja (6,6% vs. 5,0% pacientu, kuri lietoja ramiprilu).

8 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 754 gados vecāki (≥ 65 gadiem) un ļoti veci pacienti (30% ≥ 75 gadiem) ar hipertensiju, aliskirēna devu 75 mg, 150 mg un 300 mg lietošana izraisīja statistiski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo grupu. Salīdzinot aliskirēna 300 mg devas lietošanu ar 150 mg devu, nekonstatēja papildus asinsspiedienu pazeminošu iedarbību. Visām trim devām bija laba panesamība gan gados vecāku, gan ļoti vecu pacientu grupā.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem nenovēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski vairāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsitienu efektu.

36 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 820 pacienti ar išēmisku kreisā kambara disfunkciju, aliskirēna lietošana papildus standarta terapijai, salīdzinot ar placebo, nesniedza ieguvumu attiecībā uz sirds kambara remodelēšanas novērtējumu, nosakot sirds kreisā kambara sistolisko beigu tilpumu.

Kombinētie kardiovaskulāra cēloņa izraisītas mirstības, hospitalizācijas sakarā ar sirds mazspēju, miokarda infarkta recidīva, insulta un pēkšņas nāves gadījumu skaita rādītāji aliskirēna un placebo grupās bija līdzīgi. Tomēr pacientiem, kuri saņēma aliskirēnu, salīdzinot ar placebo grupu, ievērojami biežāk attīstījās hiperkaliēmija, hipotensija un nieru darbības traucējumi.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā nejaušinātā pētījumā, kurā piedalījās 8 606 pacienti ar 2. tipa diabētu un hronisku nieru slimību (kritēriji proteīnūrija un/vai GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) ar vai bez kardiovaskulāras slimības, tika pētīts kardiovaskulārais un/vai nieru darbības ieguvums pēc aliskirēna lietošanas. Lielākajai daļai pacientu sākumstāvoklī asinsspiediens tika adekvāti kontrolēts. Primārais pētījuma mērķis bija kompleksas kardiovaskulārās un ar nierēm saistītās komplikācijas noteikšana.

Šajā pētījumā aliskirēna 300 mg deva tika salīdzināta ar placebo, lietojot papildus standarta terapijai, kas sevī ietvēra vai nu ārstēšanu ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts, jo pētījuma dalībniekiem netika konstatēts ieguvums no aliskirēna lietošanas. Sākotnējie pētījuma rezultāti liecina par primārā pētījuma mērķa riska attiecību 1,09 par labu placebo (95% Ticamības intervāls: 0,97, 1,22, 2-pusējs $p=0,17$). Turklāt aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērots palielināts nevēlamo blakusparādību nieru komplikāciju (4,7% pret 3,3%), hiperkaliēmijas (36,9% pret 27,1%), hipotensijas (18,4% pret 14,6%) un insulta (2,7% pret 2,0%) biežums. Insultu bez letāla iznākuma skaita pieaugums bija lielāks pacientiem ar nieru mazspēju.

Hidrohlortiazīds

Tiazīdu diurētisko līdzekļu galvenā darbības vieta ir nieru distālie izlocītie kanāliņi. Ir pierādīts, ka nieru garozā atrodas augstas afinitātes receptori, kas kalpo kā primārā saistīšanās vieta tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem, nodrošinot to iedarbību un NaCl transporta inhibēšanu distālajos izlocītajos kanāliņos. Tiazīdu darbības mehānismu nodrošina Na^+Cl^- simporters, konkurējot uz Cl^- vietu un tādējādi ietekmējot elektrolītu atpakaļ uzsūkšanās mehānismus: tiešā veidā, pastiprinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā apjomā, un netieši, ar šīs diurētiskās darbības palīdzību mazinot plazmas tilpumu, kā sekas ir renīna aktivitātes palielināšanas plazmā, aldosterona sekrēcija un kālija zudums ar urīnu, kā arī kālija daudzuma samazināšanās plazmā.

Aliskirēns/hidrohlortiazīds

Klīniskajos pētījumos vairāk nekā 3 900 pacienti ar hipertensiju saņēma Sprimeo HCT vienu reizi dienā.

Pacientiem ar hipertensiju Sprimeo HCT lietošana vienu reizi dienā atkarībā no devas lieluma pazemināja sistolisko un diastolisko asinsspiedienu, un šis efekts saglabājās visā 24 stundu dozēšanas intervālā. Antihipertensīvā darbība lielākoties parādās 1 nedēļas laikā, un maksimālu efektu parasti novēro 4 nedēļu laikā. Asinsspiedienu pazeminošā darbība saglabājās arī ilgstošas ārstēšanas gadījumā, un tā nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un etniskās piederības. Šādas kombinācijas vienreizējas devas antihipertensīvā darbība saglabājās 24 stundas. Pārtraucot ārstēšanu ar aliskirēnu (aliskirēns bez papildu zālēm aliskirēna), asinsspiediena atgriešanās sākotnējā līmeni bija pakāpeniska (3-4 nedēļas), un "atsitiena efektu" nenovēroja.

Sprimeo HCT tika pētīts placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 2 762 pacienti ar hipertensiju, kuriem diastoliskais asinsspiediens bija ≥ 95 mm Hg un < 110 mm Hg (vidējā sākotnējā asinsspiediena vērtība 153,6/99,2 mm Hg). Šajā pētījumā Sprimeo HCT devā 150 mg/12,5 mg–300 mg/25 mg izraisīja no devas atkarīgu asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos attiecīgi par 17,6/11,9 mm Hg un 21,2/14,3 mm Hg; salīdzinājumam, placebo gadījumā šis rādītājs bija 7,5/6,9 mm Hg. Lietojot šādas kombinācijas, bija arī izteiktāks asinsspiediena pazeminājums, nekā bija iespējams panākt ar attiecīgajām aliskirēna un hidrohlortiazīda devām, lietojot šīs zāles atsevišķi. Aliskirēna un hidrohlortiazīda kombinācija neitralizēja hidrohlortiazīda izraisīto PRA pieaugumu.

Lietojot Sprimeo HCT pacientiem ar izteikti paaugstinātu asinsspiedienu (sistoliskais asinsspiediens ≥ 160 mm Hg un/vai diastoliskais asinsspiediens ≥ 100 mm Hg), ar devām no 150 mg/12,5 mg līdz 300 mg/25 mg, lietojot bez titrēšanas no monoterapijas, tika panākta būtiski labāk sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena kontrole ($< 140/90$ mm Hg), salīdzinot ar atbilstīgu monoterapiju. Šajā populācijā Sprimeo HCT devās no 150 mg/12,5 mg līdz 300 mg/25 mg izraisīja no devas atkarīgu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazeminājumu par 20,6/12,4 mm Hg līdz 24,8/14,5 mm Hg, kas bija būtiski labāks rādītājs, nekā bija iespējams panākt ar atbilstīgu monoterapiju. Kombinētās terapijas nekaitīgums bija līdzīgs kā atbilstīgajiem monoterapijas veidiem, neatkarīgi no hipertensijas smaguma pakāpes vai papildu kardiovaskulārā riska esamības. Ar kombinēto terapiju retāk novēroja hipotensiju un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, un gados vecākiem pacientiem tās neradās biežāk.

Pētījumā, kurā piedalījās 880 randomizācijai pakļauti pacienti, kuriem nebija vērojama atbilstīga atbildreakcija pret ārstēšanu ar aliskirēnu 300 mg devā, aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācija 300 mg/25 mg devā samazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 15,8/11,0 mm Hg, un šis samazinājums bija būtiski izteiktāks nekā ar aliskirēna 300 mg monoterapiju. Pētījumā, kurā piedalījās 722 randomizācijai pakļauti pacienti, kuriem nebija vērojama atbilstīga atbildreakcija pret ārstēšanu ar hidrohlortiazīdu 25 mg devā, aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācija 300 mg/25 mg devā samazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 16,78/10,7 mm Hg, un šis samazinājums bija būtiski izteiktāks nekā ar hidrohlortiazīda 25 mg monoterapiju.

Citā klīniskajā pētījumā Sprimeo HCT iedarbīgums un nekaitīgums tika novērtēts arī 489 pacientiem, kuri cieta no aptaukošanās un kam nebija vērojama atbildreakcija uz ārstēšanu ar hidrohlortiazīdu 25 mg devā (sākotnējais sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens 149,4/96,8 mm Hg). Šajā grūti ārstējamajā populācijā Sprimeo HCT pazemināja asinsspiedienu (sistolisko/diastolisko) par 15,8/11,9 mm Hg; salīdzinājumam, ar irbesartāna/hidrohlortiazīdu šis rādītājs bija 15,4/11,3 mm Hg, ar amlodipīnu/hidrohlortiazīdu - 13,6/10,3 mm Hg, bet ar hidrohlortiazīda monoterapiju - 8,6/7,9 mm Hg, savukārt nekaitīgums bija līdzīgs kā hidrohlortiazīda monoterapijai.

Pētījumā, kurā piedalījās 183 randomizācijai pakļauti pacienti ar smagu hipertensiju (vidējais diastoliskais asinsspiediens sēdus pozīcijā ≥ 105 un < 120 mm Hg), tika pierādīts, ka terapija ar aliskirēnu, pēc izvēles pievienojot 25 mg hidrohlortiazīda, asinsspiediena pazemināšanas nolūkā ir nekaitīga un iedarbīga.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Aliskirēns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 85% un AUC par 70%. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākumdevas lietošanas.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašu izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Metabolisms un eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (iekšķīgi lietojot radioaktīvi iezīmētu devu, ar izkārnījumiem izdalās 91%). Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4. Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/h.

Lineārā kinētika

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir nedaudz lielāks nekā proporcionāla devas palielināšana. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās ievadīšanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Mehānisms, kas atbildīgs par devu proporcionalitātes novirzēm, nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žultsceļu klīrensa piesātinājums.

Hidrohlortiazīds

Uzsūkšanās

Hidrohlortiazīda pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas strauji (T_{max} ir aptuveni 2 h). Vidējā AUC palielināšanās ir lineāra un terapeitiskā intervālā – proporcionāla devai.

Ēdiena ietekmei uz hidrohlortiazīda uzsūkšanos, ja tā vispar pastāv, ir maza klīniskā nozīme. Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīda absolūtā biopieejamība ir 70%.

Izkliede

Izklijes tilpums ir 4-8 l/kg. Cirkulējošais hidrohlortiazīds ir saistījies ar seruma olbaltumvielām (40-70%), galvenokārt ar seruma albumīnu. Hidrohlortiazīds arī uzkrājas eritrocītos, kur aptuveni 3 reizes pārsniedz koncentrāciju plazmā.

Metabolisms un eliminācija

Hidrohlortiazīds tiek pārsvarā izvadīts nemainītā formā. Terminālā eliminācijas fāzē hidrohlortiazīds tiek izvadīts no plazmas ar vidējo eliminācijas pusperiodu 6-15 h. Pēc atkārtotu devu lietošanas hidrohlortiazīda kinētika nemainās, un, lietojot vienu reizi dienā, akumulācija ir minimāla. Vairāk nekā 95% absorbētās hidrohlortiazīda devas tiek izvadīti nemainītā formā ar urīnu. Renālo klīrensu veido pasīva filtrācija un aktīva sekrēcija nierēs kanāliņā.

Aliskirēns/hidrohlortiazīds

Pēc Sprimeo HCT tablešu iekšķīgas lietošanas aliskirēna vidējā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 stundas laikā, bet hidrohlortiazīda - 2,5 stundu laikā.

Sprimeo HCT uzsūkšanās ātrums un apjoms ir pielīdzināms aliskirēna un hidrohlortiazīda biopieejamībai, lietojot šīs zāles atsevišķi monoterapijas veidā. Uztura ietekme uz Sprimeo HCT bija līdzīga kā atsevišķas monoterapijas gadījumā.

Pacientu raksturojums

Ir pierādīts, ka Sprimeo HCT ir efektīva, reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Pacientiem ar viegli izteiktu līdz mērenu aknu slimību aliskirēna farmakokinētika būtiski nemainās. Tādēļ pacientiem ar viegli izteiktiem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešams pielāgot sākumdevu. Nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, kuri ārstēti ar Sprimeo HCT. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacientiem ar vieglas līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 4.2 un 4.4). Nieru darbības traucējumu gadījumā hidrohlortiazīda vidējais maksimālais plazmas līmenis un AUC vērtības palielinās, un izdalīšanas ātrums ar urīnu samazinās. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota hidrohlortiazīda AUC palielināšanās 3 reizēs. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota AUC palielināšanās 8 reizēs. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar anūriju vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) Sprimeo HCT lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze. Vienas perorālas aliskirēna 300 mg devas lietošana izraisīja pavisam nelielas izmaiņas aliskirēna farmakokinētikā (C_{\max} izmaiņas bija mazāk nekā 1,2 reizēs; AUC palielinājums bija līdz pat 1,6 reizēm) salīdzinājumā ar atbilstošiem veseliem indivīdiem. Hemodialīzes veikšanas laiks būtiski neizmainīja aliskirēna farmakokinētiku pacientiem ar *ESRD*. Tāpēc, ja aliskirēna lietošana pacientiem ar *ESRD*, kuriem tiek veikta dialīze, tiek uzskatīta par nepieciešamu, devu pielāgošana nav attaisnojama šiem pacientiem. Tomēr aliskirēna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

Gados vecākiem pacientiem Sprimeo HCT sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Ierobežoti dati liecina, ka hidrohlortiazīda sistēmiskais klīrenss gan veseliem gados vecākiem pacientiem, gan gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju ir mazāks nekā jauniem veseliem brīvprātīgajiem.

Dati par farmakokinētiku bērniem nav pieejami.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Aliskirēna pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību. 2 gadu pētījumā ar žurkām un 6 mēnešu pētījumā ar transgēnām pelēm aliskirēnam netika konstatēts kancerogenitātes potenciāls. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1 500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami. Aliskirēnam nekonstatēja nekādu mutagenitātes, embiofetālas toksicitātes vai teratogenitātes potenciālu. Netika ietekmēta žurku auglība, prenatalā attīstība vai postnatālā attīstība.

Preklīniskie novērtējumi, lai apstiprinātu hidrohlorťiazīda lietošanu cilvēkiem, ietvēra genotoksicitātes pārbaudes *in vitro* un reproduktīvās toksicitātes un kancerogenitātes pētījumus grauzējiem. Par hidrohlorťiazīdu ir pieejama plaša klīniskā informācija, kas norādīta nākamajās daļās.

2 un 13 nedēļu toksicitātes pētījumos konstatētās atrades bija līdzīgas iepriekš aliskirēna un hidrohlorťiazīda monoterapijā novērotajām atradēm. Netika konstatētas jaunas negaidītas atrades, kas būtu svarīgas attiecībā uz terapeitisku lietošanu cilvēkiem. 13 nedēļu toksicitātes pētījumā ar žurkām tika konstatēta virsnieru dziedzeru *zona glomerulosa* šūnu pastiprināta vakuolizācija. Šīs atrades tika konstatētas dzīvniekiem, kuri saņēma hidrohlorťiazīdu, bet nekonstatēja dzīvniekiem, kuri saņēma tikai aliskirēnu vai placebo. Nav pierādījumu, ka šo atradņu biežums varētu pieaugt lietojot aliskirēna/hidrohlorťiazīda zāļu kombinācijā, jo tās novēroja visiem dzīvniekiem tikai vieglā formā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons
Laktozes monohidrāts
Kviešu ciete
Povidons
Magnija stearāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Talks

Apvalks:

Talks
Hipromeloze
Makrogols
Titāna dioksīds (E 171)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

24 mēneši.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PA/Alu/PVH – Alumīnija blisteri:

Iepakojumi, kas satur 7, 14, 28, 30, 50 vai 56 tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 90, 98 vai 280 tabletes.

PVH/polihlorotrifluoretilēna (PHTFE) – Alumīnija blisteri:

Iepakojumi, kas satur 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 vai 98 tabletes.

Iepakojumi (perforēti blisteri ar atsevišķām devām), kas satur ar 56 x 1 tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 280 tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi (perforēti blisteri ar atsevišķām devām), kas satur 98 x 1 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi vai stiprumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/001-020

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

23.06.2011

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 150 mg/25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (aliskiren) (hemifumarāta formā) un 25 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazide).

Palīgvielas: Katra tablete satur 50 mg laktozes monohidrāta un 49 mg kviešu cietes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Bāli dzeltenas, abpusēji izliektas, ovālas formas apvalkotās tabletes ar uzdrukātu "CLL" uz vienas puses un "NVR" uz otras puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem.

Primeo HCT ir indicēts pacientiem, kuriem asinsspiediena adekvāta kontrole nav iespējama, lietojot aliskirēnu vai hidrohlortiazīdu monoterapijas veidā.

Primeo HCT ir indicēts aizstājterapijai pacientiem, kuriem panākta adekvāta kontrole, vienlaikus lietojot aliskirēnu un hidrohlortiazīdu, ja devu līmenis ir tāds pats kā kombinētajā preparātā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Primeo HCT ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Primeo HCT ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Primeo HCT.

Antihipertensīvā darbība lielākoties izpaužas 1 nedēļas laikā, un maksimālu iedarbību novēro 4 nedēļu laikā.

Devas pacientiem, kuriem nav iespējama pienācīga kontrole ar aliskirēna vai hidrohlortiazīda monoterapiju

Pirms pārejas uz fiksētu kombināciju ieteicama individuāla devu titrēšana ar katru no komponentiem. Ja tas ir klīniski pieņemami, var apsvērt iespēju nepastarpināti pāriet no monoterapijas uz fiksētas kombinācijas izmantošanu.

Primeo HCT 150 mg /25 mg var lietot pacienti, kuriem asinsspiediena pienācīga kontrole nav iespējama ar 150 mg aliskirēna vai 25 mg hidrohlortiazīda, lietojot tos monoterapijas veidā, vai ar Primeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Ja asinsspiedienu neizdodas noregulēt pēc 2-4 nedēļu terapijas, devu var titrēt līdz Sprimeo HCT maksimālajai devai 300 mg/25 mg dienā. Deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta klīniskajai atbildreakcijai.

Devas aizstājterapijas gadījumā

Ērtības labad pacienti, kuri lieto aliskirēnu un hidrohlortiazīdu atsevišķu tablešu veidā, var pāriet uz fiksētas kombinācijas Sprimeo HCT tabletēm, kuras satur identiskas atsevišķo sastāvdaļu devas.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2). Tā kā Sprimeo HCT sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas pacientiem ar anūriju un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 30 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) Sprimeo HCT lietošana kopā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB) vai angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.2).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2). Sprimeo HCT ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Gados vecāki pacienti (vecāki par 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem ieteicamā aliskirēna sākumdeva ir 150 mg. Lielākajai daļai gados vecāku pacientu, devu palielinot līdz 300 mg, nenovēroja klīniski nozīmīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos.

Bērni

Sprimeo HCT nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1), vai pret citiem sulfonamīdu atvasinājumiem.
- Angioneirotiskā tūska pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.
- Iedzimta vai idiopātiskā angioneirotiskā tūska.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt apakšpunktu 4.6).
- Anūrija.
- Smagi nieru darbības traucējumi (GFĀ < 30 ml/min/1,73 m²).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiponatriēmija, hiperkalcēmija un simptomātiska hiperurikēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu un itrakonazolu, kuri abi ir spēcīgi P-gp (glikoproteīna) inhibitori, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, hinidīnu), ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.5).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.4, 4.5 un 5.1).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Pacientiem ar paaugstinātu jutību ziņots par hipotensijas, sinkopes, insulta, hiperkaliēmijas gadījumiem un izmaiņām nieru funkcijā (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), it īpaši lietojot kombinācijā zāles, kas ietekmē šo sistēmu (skatīt apakšpunktu 5.1). Tādēļ renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas dubulta blokāde, lietojot aliskirēnu kopā ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) vai angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB), nav ieteicama.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontraindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Sirds mazspēja

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju (Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA) III-IV funkcionālā klase). Tā kā dati par klīnisko efektivitāti un drošību ir ierobežoti, Sprimeo HCT piesardzīgi jālieto pacientiem ar sirds mazspēju.

Angioneirotiskā tūska

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, saņemti ziņojumi par angioneirotiskās tūskas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioneirotisko tūska, pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu.

Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioneirotiskā tūska vai ir novēroti ar angioneirotisko tūska saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu angioneirotisko tūska izraisošu zāļu, tostarp RAAS blokatoru (angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru), lietošanas (skatīt apakšpunktu 4.8).

Aliskirēna terapijas laikā pacientiem ar angioneirotisko tūska anamnēzē var būt palielināts angioneirotiskās tūskas attīstības risks (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.8). Tāpēc aliskirēna ordinēšana pacientiem ar angioneirotisko tūska anamnēzē jāveic piesardzīgi, kā arī terapijas laikā un it sevišķi terapijas sākumā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktu 4.8).

Ja attīstās angioneirotiskā tūska, Sprimeo HCT lietošanas nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai nodrošinātu, ka pacienta elpceļi ir atbrīvoti.

Pacienti ar nātrija un/vai intravaskulāra tilpuma samazināšanos

Pacientiem ar hiponatriēmiju un/vai intravaskulāra tilpuma samazināšanos, piemēram, tādiem, kuri saņem lielas diurētiku devas, uzsākot lietot Sprimeo HCT, var novērot simptomātisku hipotensiju. Sprimeo HCT jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiponatriēmijas un/vai intravaskulāra tilpuma korekcijas.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Ārstēšana ar Sprimeo HCT jāuzsāk tikai pēc hipokaliēmijas un līdztekus esošas hipomagniēmijas korekcijas. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hipokaliēmijas rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hipokaliēmiju. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus pacientiem ar pastiprinātu kālija zudumu, piemēram, sāļu zudumu izraisošu nefropātiju vai pre-renāliem (kardiogēniem) nieru funkcijas traucējumiem. Ja hipokaliēmija attīstās terapijas laikā ar hidrohlorotiazīdu, Sprimeo HCT lietošana jāpārtrauc, kā arī netiek sasniegts stabils kālija līmenis. Lai gan tiazīdu diurētiku lietošanas laikā var rasties hipokaliēmija, aliskirēna vienlaicīga lietošana var mazināt diurētiku inducētu hipokaliēmiju. Lielāks hipokaliēmijas risks ir pacientiem ar aknu cirozi, pacientiem ar lielu diurēzi, pacientiem, kuri nepietiekamā daudzumā iekšķīgi uzņem elektrolītus, un pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu kortikosteroīdu vai adrenokortikotropā hormona (AKTH) terapiju (skatīt apakšpunktu 4.5 un 4.8).

Tā kā pēcreģistrācijas periodā pēc aliskirēna lietošanas novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, un to var pastiprināt aliskirēna lietošana kopā ar citām RAAS ietekmējošām zālēm vai nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar AKEI vai ARB ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.5 un 4.8).

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hiponatriēmijas un hipohlorēmiskās alkalozes rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hiponatriēmiju. Hiponatriēmiju, kuru pavadīja neiroloģiski simptomi (slikta dūša, progresējoša dezorientācija, apātija). Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu jāuzsāk tikai pēc iepriekš pastāvošas hiponatriēmijas korekcijas. Gadījumā, ja terapijas laikā ar Sprimeo HCT attīstās smaga vai strauja hiponatriēmija, ārstēšana jāpārtrauc līdz nātrija līmenis asinīs normalizējies.

Nav pierādījumu, ka Sprimeo HCT varētu mazināt vai novērst diurētiku izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīdu deficīts parasti ir viegli izteikts un nav jāārstē.

Visiem pacientiem, kuri lieto tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus, periodiski jākontrolē elektrolītu (it īpaši kālija, nātrija, magnija) līmeņa pārmaiņas.

Tiazīdu grupas līdzekļi mazina kalcija izvadīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Sprimeo HCT lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu, traucējumus izraisošu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu grupas līdzekļu lietošana.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt azotēmijas rašanos pacientiem ar hronisku nieru slimību. Ja Sprimeo HCT tiek lietots pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicama periodiska elektrolītu kontrole serumā, tai skaitā kālija, kreatinīna un urīnskābes līmeņa. Sprimeo HCT ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai anūriju (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacientiem ar viegļiem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A}$ ir $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nav pieredzes par Sprimeo HCT lietošanu pacientiem, kuriem nesēn veikta nieru transplantācija.

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, piesardzība jāievēro lietojot aliskirēnu pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga un ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds slimība, aknu slimība, cukura diabēts vai nieru slimība. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar AKEI vai ARB ir kontrindicēta.

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Aknu darbības traucējumi

Tiazīdu grupas līdzekļi pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai progresējošu aknu slimību jālieto piesardzīgi, jo šķidruma un elektrolītu līmeņa nelielas izmaiņas var veicināt aknu komu. Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Nav pieejami dati par Razilez HCT lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tā kā Sprimeo HCT sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.2).

Nav klīniskās pieredzes, lietojot Sprimeo HCT pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori

300 mg aliskirēna vienlaicīga lietošana ar 200 mg ketokonazola vai 240 mg verapamila attiecīgi par 76% vai 97% palielināja aliskirēna AUC. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem, piemēram, ketokonazolu vai verapamilu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro attiecībā uz pacientiem, kuri slimo ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju.

Nieru artērijas stenoze un renovaskulāra hipertensija

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Sprimeo HCT lietošanu pacientiem ar vienpusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi. Tomēr, tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozi tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Sistēmiska sarkanā vilkēde

Ir saņemti ziņojumi par sistēmiskās sarkanās vilkēdes saasinājumiem vai aktivēšanos tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošanas laikā.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno funkciju

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mainīt glikozes toleranci un paaugstināt holesterīna un triglicerīdu un urīnskābes līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu var būt nepieciešama insulīna vai perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu devas korekcija. Pacientiem ar cukura diabētu Sprimeo HCT lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Tā kā Sprimeo HCT sastāvā ir hidrohlortiazīds, tas ir kontrindicētas simptomātiskas hiperurikēmijas gadījumā (skatīt 4.3 apakšpunktu). Hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā samazinātā urīnskābes klirensa dēļ un izraisīt vai pastiprināt hiperurikēmiju, kā arī veicināt podagras lēkmes rašanos jutīgiem pacientiem.

Tiazīdu grupas līdzekļi mazina kalcija izvadīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Sprimeo HCT lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu, traucējumus izraisošu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu grupas līdzekļu lietošana.

Fotosensibilizācija

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietotājiem radušās fotosensibilizācijas reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.8). Ja terapijas ar Sprimeo HCT laikā rodas fotosensibilizācijas reakcija, ieteicams ārstēšanu pārtraukt. Ja nepieciešams atsākt diurētiskā līdzekļa lietošanu, ķermeņa virsmu ieteicams pasargāt no saules vai mākslīga UVA starojuma iedarbības.

Akūta slēgta kakta glaukoma

Hidrohlortiazīda, kas pieder sulfonamīdu grupai, lietošana ir saistīta ar idiosinkrātiskām reakcijām, kuru rezultātā attīstās akūta pārejoša miopija un akūta slēgta kakta glaukoma. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Neārstēta akūta slēgta kakta glaukoma var novest pie pastāvīga redzes zuduma. Primārā ārstēšana ir pēc iespējas ātrāka hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana. Ja intraokulārais spiediens joprojām netiek kontrolēts, jāapsver iespēja veikt neatliekamu konservatīvu ārstēšanu vai ķirurģisku iejaukšanos. Kā riska faktorus akūtas slēgta kakta glaukomas attīstībai var minēt alerģiju pret sulfonamīdu un penicilīnu grupas līdzekļiem.

Vispārīgi brīdinājumi

Ja attīstās smaga un nepārejoša caureja, terapija ar Sprimeo HCT jāpārtrauc.

Tāpat kā ar jebkuru antihipertensīvu līdzekli, pārāk izteikts asinsspiediena pazeminājums pacientiem ar išēmisku kardiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var būt par iemeslu miokarda infarktam vai insultam.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu var attīstīties pacientiem, taču vairāk iespējamās pacientiem ar alerģijas vai bronhiālas astmas gadījumiem anamnēzē.

Palīgvielas

Sprimeo HCT satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Sprimeo HCT satur kviešu cieti. Piemērots cilvēkiem ar celiakiju. Nevajadzētu lietot pacientiem ar kviešu alerģiju (atšķirīgu no celiakijas).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija par Sprimeo HCT mijiedarbību

Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā. Hidrohlortiazīda kāliju mazinošo darbību vājina aliskirēna kāliju aizturošā darbība. Tomēr hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā varētu pastiprināt citas zāles, kas saistītas ar kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citi kālija izdalīšanas veicinoši diurētiskie līdzekļi, kortikosteroīdi, caurejas līdzekļi, adrenokortikotropais hormons (AKTH), amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīns, salicilskābes atvasinājumi). Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kālija preparātiem, kāliju saturošiem sāļš aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.3, 4.4 un 5.1).

Zāles, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības: Ja Sprimeo HCT lieto kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības (piemēram, uzpirkstītes glikozīdi, antiaritmiski līdzekļi), ieteicams periodiski pārbaudīt kālija koncentrāciju serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp selektīvie ciklooksigenāzes 2 inhibītori (COX-2 inhibītori), acetilsalicilskābe un neselektīvi NPL: Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. NPL var arī pavājināt diurētisko un antihipertensīvo hidrohlortiazīda aktivitāti.

Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna un hidrohlortiazīda lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot Razilez HCT kopā ar NPL, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Citi antihipertensīvi līdzekļi: Spriemo HCT antihipertensīvā darbība var pastiprināties, ja vienlaikus lieto citus antihipertensīvus līdzekļus.

Papildu informācija par aliskirēna mijiedarbību

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60$ ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontraindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.3, 4.4 un 5.1).

Aliskirēna klīniskos farmakokinētikas pētījumos tika iekļauti tādi medikamenti kā acenokumarols, atenolols, celekoksibs, fenofibrāts, pioglitazons, allopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts, digoksīns, metformīns, amlodipīns, atorvastatīns, cimetidīns un hidrohlortiazīds. Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar šiem medikamentiem netika konstatēta. Rezultātā aliskirēna vai minēto vienlaikus lietoto zāļu devas pielāgošana nav nepieciešama.

Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu: Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti. Klīniskajā pētījumā rifampicīns, kas ir P-gp induktors, samazināja aliskirēna biopieejamību par aptuveni 50%. Citi P-gp induktori (asinszāles preparāti) var samazināt aliskirēna biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

Spēcīgi P-gp inhibitori: Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veseliem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna 75 mg C_{max} aptuveni 2,5-reizes un AUC aptuveni 5-reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Veseliem brīvprātīgajiem itrakonazols (100 mg) palielināja aliskirēna (150 mg) AUC un C_{max} attiecīgi 6,5 un 5,8 reizes. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontraindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori: Lietojot ketokonazolu (200 mg) vai verapamilu (240 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna AUC palielinājās attiecīgi par 76% vai 97%. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu vai verapamilu nepārsniegs robežas, kas tiktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga aliskirēna un ketokonazola lietošana uzlabo aliskirēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu, verapamilu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

P-gp substrāti vai vāji inhibitori: Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un C_{max} palielinājās par 50%.

Organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitori: Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka aliskirēns varētu būt organisko anjonu transporta polipeptīdu substrāts. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā OATP inhibitoriem, iespējama mijiedarbība (skatīt apakšpunktu „Greipfrūtu sula”).

Greipfrūtu sula: Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar aliskirēnu samazināja aliskirēna AUC un C_{max} . Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 61% un lietošana kopā ar 300 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 38%. Šis samazinājums iespējams saistīts ar greipfrūtu sulas izraisītu transporta polipeptīdu mediētas organisko anjonu uzsūkšanās inhibīciju kuņģa-zarnu traktā. Tāpēc paaugstināta terapeitiskas neveiksmes riska dēļ greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Sprimeo HCT.

Furosemīds: Lietojot aliskirēnu vienlaikus ar furosemīdu, tā AUC un C_{max} samazinājās par attiecīgi 28% un 49%. Tādēļ, uzsākot un pielāgojot furosemīda terapiju, ieteicams kontrolēt iedarbību, lai izvairītos no iespējamās nepietiekamas devas lietošanas klīniskās situācijās ar šķidrums pārslodzi.

Varfarīns: Aliskirēna ietekme uz varfarīna farmakokinētiku nav pētīta.

Mijiedarbība ar pārtikas produktiem: Uzturs ar augstu tauku saturu būtiski samazina aliskirēna uzsūkšanos.

Papildu informācija par hidrohloriazīda mijiedarbību

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem var mijiedarboties šādas zāles.

Litījs: tiazīdi samazina litija renālo klīrensu, tādēļ, lietojot hidrohloriazīdu, var palielināties litija toksicitātes risks. Litija un hidrohloriazīda vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja šādu kombināciju uzskata par būtiski nepieciešamu, vienlaicīgas lietošanas laikā rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija serumā.

Zāles, kas var ierosināt torsades de pointes: Saistībā ar hipokaliēmijas risku, piesardzība jāievēro lietojot hidrohloriazīdu kopā ar zālēm, kas var ierosināt *torsades de pointes*, atsevišķi Ia un III klases antiaritmiskie un daži antipsihotiskie līdzekļi.

Zāles, kas ietekmē nātrija līmeni serumā: Diurētisko līdzekļu izraisītu hiponatriēmiju var pastiprināt lietošana kopā ar tādām zālēm kā antidepresanti, antipsihotiskie un pretepilepsijas līdzekļi utt. Ilgstošas ārstēšanas ar šīm zālēm laikā jāievēro piesardzība.

Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenalīns, adrenalīns): Hidrohloriazīds var samazināt atbildes reakciju uz asinsspiedienu paaugstinošiem amīniem tādiem kā noradrenalīns. Šīs iedarbības klīniskā nozīme nav zināma un reakcijas samazinājums nav tik izteikts, lai tos nelietotu vispār.

Digoksīns un citi uzpirkstītes glikozīdi: Nevēlama ietekme var būt tiazīda ierosinātas hipokaliēmijas vai hipomagnēmijas veidošanās, kas veicina uzpirkstītes preparātu ierosinātas sirds aritmijas rašanos.

D vitamīns un kalcija sāļi: Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohloriazīda, lietošana kopā ar D vitamīnu vai kalcija sāļiem var pastiprināt kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā. Vienlaikus tiazīda grupas diurētisko līdzekļu lietošana var izraisīt hiperkalciēmiju pacientiem, kuri ir tendēti uz hiperkalciēmiju (piemēram, hiperparatiroidisms, audzēji vai ar D vitamīnu stārpniecību notiekošo procesu traucējumi), palielinot kalcija tubulāro reabsorbciju.

Pretdiabēta līdzekļi (piemēram, insulīns un perorālie pretdiabēta līdzekļi): Tiazīdu grupas līdzekļi var izmainīt glikozes toleranci. Var būt nepieciešama pretdiabēta līdzekļa devas pielāgošana (skatīt apakšpunktu 4.4). Metformīns jālieto piesardzīgi, jo pastāv ar hidrohloriazīdu saistītas iespējamās funkcionālas nieru mazspējas ierosinātas laktātacidozes risks.

Beta blokatori un diazoksīds: Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohloriazīda, lietošana vienlaikus ar beta blokatoriem var palielināt hiperglikēmijas risku. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohloriazīds, var pastiprināt diazoksīda hiperglikēmisko ietekmi.

Podagras ārstēšanai lietotas zāles: Var būt nepieciešama urīkozūrisko zāļu devas pielāgošana, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Lietošana vienlaikus ar tiazīdu grupas līdzekļiem, arī hidrohlortiazīdu, var palielināt paaugstinātas jutības reakciju pret alopurinolu rašanās biežumu.

Antiholīnērgiskie līdzekļi un citas zāles, kuras ietekmē kuņģa motilitāti: Antiholīnērgiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, biperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību acīmredzot tādēļ, ka mazinās kuņģa-zarnu trakta kustīgums un kuņģa iztukšošanās ātrums. Savukārt, ir paredzams, ka prokinētiskie līdzekļi tādi kā cisaprīds var samazināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību.

Amantadīns: Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var palielināt amantadīna nevēlamo blakusparādību risku.

Jonu apmaiņas sveķi: Holestiramīns un kolestipols samazina tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, tai skaitā arī hidrohlortiazīda, uzsūkšanos. Rezultātā tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var sasniegt tikai subterapeutisko iedarbas līmeni. Tomēr mijiedarbību iespējams samazināt, izmainot hidrohlortiazīda un jonu apmaiņas sveķu lietošanas laika intervālu, lai hidrohlortiazīds tiktu lietots vismaz 4 stundas pirms vai 4-6 stundas pēc jonu apmaiņas sveķu lietošanas.

Citotoksiskie līdzekļi: Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izvadīšanu caur nierēm un pastiprināt to nomācošo iedarbību uz kaulu smadzenēm.

Nedepolarizējošie miorelaksanti: Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, pastiprina miorelaksantu, piemēram, kurāres atvasinājumu darbību.

Alkoholiskie dzērieni, barbiturāti vai narkotiskie līdzekļi: Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana kopā ar vielām, kurām piemīt asinsspiedienu pazeminošais efekts (piemēram, samazinot simpatiskas nervu sistēmas aktivitāti vai ar tiešas vazodilatācijas palīdzību), var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.

Metildopa: Saņemti atsevišķi ziņojumi par hemolītisko anēmiju, kas radusies pēc hidrohlortiazīda lietošanas vienlaikus ar metildopu.

Jodu saturošas kontrastvielas: Diurētisko līdzekļu ierosinātas dehidratācijas gadījumā ir palielināts akūtas nieru mazspējas risks, īpaši tad, ja lietotas lielas jodu saturoša līdzekļa devas. Tādēļ pirms šādu savienojumu ievadīšanas pacientiem jānovērš dehidratācija.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Aliskirēns nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt apakšpunktu 5.3). Citas vielas, kas darbojas tieši uz RAAS, izraisīja nopietnas augļa kroplības un jaundzimušo nāvi, ja tās lietoja otrajā un trešajā trimestrī. Pieredze ar hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības, īpaši tās pirmā trimestra, laikā ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami.

Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrā un trešā grūtniecības trimestrī var radīt augļa-placentas apasiņošanas traucējumus un tam var būt nevēlama ietekme uz augli un jaundzimušo, piemēram, dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, samazināta plazmas tilpuma un placentāras hipoperfūzijas riska dēļ, bez labvēlīgas ietekmes uz slimības gaitu.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot esenciālas hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņemot retus gadījumus, kad cita ārstēšana nevar tikt lietota.

Specifiski pētījumi ar šādu kombināciju nav veikti, tādēļ Sprimeo HCT nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.3). Plānojot grūtniecību, jau iepriekš jāizmanto piemērota alternatīva terapija. Ja terapijas laikā tiek atklāta grūtniecība, Sprimeo HCT lietošana attiecīgi jāpārtrauca, cik drīz vien iespējams.

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai aliskirēns izdalās cilvēka mātes pienā. Aliskirēns izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā.

Hidrohlortiazīds tiek izvadīts ar mātes pienu nelielos daudzumos. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus lielās devās, tie izraisa intensīvu diurēzi, kas, savukārt, var kavēt piena produkciju.

Sprimeo HCT lietošana zīdīšanas laikā nav ieteicama. Ja Sprimeo HCT tiek lietots zīdīšanas laikā, jālieto pēc iespējas mazāka deva.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Maz ticams, ka Sprimeo HCT varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāatceras, ka jebkuru antihipertensīvo līdzekļu terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai nespēks.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācija

Sprimeo HCT nekaitīgums novērtēts 9 klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās vairāk nekā 3 900 pacienti, tostarp 700 pacienti, kuri ārstēti ilgāk par 6 mēnešiem, un 190 pacienti, kuri ārstēti ilgāk par 1 gadu. Nevēlamo blakusparādību saistība ar dzimumu, vecumu, ķermeņa masas indeksu, rasi vai etnisko piederību netika novērota. Kopumā, veicot ārstēšanu ar Sprimeo HCT devās līdz 300 mg/25 mg, nevēlamo blakusparādību biežums bija līdzīgs kā ar placebo. Nevēlamās blakusparādības parasti bija viegli izteiktas un pārejošas, un tikai retos gadījumos to dēļ bija nepieciešama terapijas pārtraukšana. Biežākā novērotā Sprimeo HCT nevēlamā blakusparādība ir caureja. Lietojot Sprimeo HCT, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru Sprimeo HCT sastāvdaļu (aliskirēnu un hidrohlortiazīdu), un kuras aprakstītas zemāk attiecīgajos atsevišķo komponentu paragrāfos.

Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Bieži: Caureja

Caureja: caureja ir aliskirēna nevēlamā blakusparādība, kas atkarīga no devas. Kontrolētos klīniskajos pētījumos caurejas biežums Sprimeo HCT pacientu grupā bija 1,3%, salīdzinot ar 1,4% aliskirēna pacientu grupā vai 1,9% hidrohlortiazīda pacientu grupā.

Kālija koncentrācija serumā: lielā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā daudziem pacientiem aliskirēna (150 mg vai 300 mg) un hidrohlortiazīda (12,5 mg vai 25 mg) pretējā iedarbība uz kālija līmeni savstarpēji sabalansējās. Citiem pacientiem var dominēt viens vai otrs efekts. Riska grupas pacientiem periodiski, ar atbilstīgu intervālu jāpārbauda kālija līmenis serumā, lai noteiktu iespējamus elektrolītu līdzsvara traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.5).

Papildu informācija par atsevišķām sastāvdaļām

Lietojot Sprimeo HCT, var rasties citas nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru sastāvdaļu, pat tad, ja tās nav novērotas klīniskajos pētījumos.

Aliskirēns

Veicot ārstēšanu ar aliskirēnu līdz 300 mg devā, nevēlamo blakusparādību kopējais biežums bija līdzīgs kā ar placebo. Blakusparādības parasti bija vieglas un pārejošas, un to dēļ terapija bija jāpārtrauc tikai retos gadījumos. Biežākā nevēlamā blakusparādība bija caureja.

Zināmās aliskirēna nevēlamās blakusparādības uzskaitītas tabulā zemāk, izmantojot tos pašus nosacījumus, kas izmantoti pirms tam fiksētās kombinācijas aprakstā.

Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk:	Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Caureja
Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti:	Paaugstinātas jutības reakcijas
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk:	Izsitumi, smagas ādas blakusparādības (SĀB) tai skaitā toksiska epidermāla nekrolīze (TEN) un mutes dobuma gļotādas reakcijas
Reti:	Angioneirotiskā tūska
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži:	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	Akūta nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Retāk:	Perifēra tūska
Izmeklējumi	
Bieži:	Hiperkaliēmija
Reti:	Pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts hematokrīts
Reti:	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

Terapijas laikā ar aliskirēnu konstatēti angioneirotiskās tūskas gadījumi un paaugstinātas jutības reakcijas. Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar aliskirēnu, angioneirotiskā tūska un paaugstinātas jutības reakcijas attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai salīdzinājuma zāļu grupā.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par angioneirotiskās tūsкас gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūsku), kas liecina par angioneirotisko tūsku. Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioneirotiskā tūska vai ir novēroti ar angioneirotisko tūsku saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu, angioneirotisko tūsku izraisošu, zāļu, tostarp RAAS blokatoru (AKE inhibitoru vai ARB), lietošanas.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām.

Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakciju/angioneirotisku tūsku (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, izsitumiem, niezei, nātreni vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūsakai, reibonim), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsaazinās ar savu ārstu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pēc-reģistrācijas periodā ziņots ar artralģijas gadījumiem. Atsevišķos gadījumos tā attīstījās ar paaugstinātas jutības reakcijas sastāvdaļu.

Hemoglobīns un hematokrīts: tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%). Neviens patients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda ietekme novērojama arī lietojot citus līdzekļus, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, piemēram, AKEI un ARB.

Kālija līmenis serumā: kālija līmeņa palielināšanās serumā novērota pēc aliskirēna lietošanas un to var paasināt lietošana kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, vai NFL. Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontraindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.1).

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4). Saņemti arī ziņojumi par perifēras tūsкас, kreatinīna koncentrācijas asinīs paaugstināšanās gadījumiem un smagām ādas blakusparādībām (SĀB), tai skaitā toksisku epidermālu nekrolīzi (TEN) un mutes dobuma gļotādas reakcijām.

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds tiek plaši parakstīts daudzu gadu garumā, bieži lielākās devās nekā tās, kuras satur Razilez HCT. Par sekojošām blakusparādībām tika ziņots pacientiem, ārstētiem tikai ar tiazīda grupas diurētiskiem līdzekļiem, tai skaitā ar hidrohlortiazīdu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Reti:	Trombocitopēnija, dažkārt ar purpuru
Ļoti reti:	Agranulocitoze, kaulu smadzeņu nomākums, hemolītiskā anēmija, leukopēnija
Nav zināmi:	Aplastiskā anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti:	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži:	Hipokaliēmija
Bieži:	Hiperurikēmija, hipomagniēmija, hiponatriēmija
Reti:	Hiperkalcēmija, hiperglikēmija, diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās
Ļoti reti:	Hipohlorēmiskā alkaloze
Psihiskie traucējumi	
Reti:	Depresija, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	
Reti:	Reibonis, galvassāpes, parestēzija
Acu bojājumi	
Reti:	Redzes traucējumi
Nav zināmi:	Akūta slēgta kakta glaukoma
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti:	Sirds aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti reti:	Respiratorais distress (tostarp pneimonīts un plaušu tūska)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Ēstgribas zudums, viegli slikta duša, vemšana
Reti:	Diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, caureja
Ļoti reti:	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Reti:	Intrahepātiska holestāze, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži:	Nātrene un cita veida izsitumi
Reti:	Fotosensibilizācijas reakcijas
Ļoti reti:	Ādas sarkanajai vilkēdei līdzīgas reakcijas, ādas sarkanās vilkēdes saasinājums, nekrotizējošs vaskulīts un toksiskā epidermālā nekrolīze
Nav zināmi:	<i>Erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Nav zināmi:	Muskuļa spazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi:	Nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Bieži:	Impotence
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Nav zināmi:	Astēnija, pireksija
Izmeklējumi	
Ļoti bieži:	Paaugstināts holesterola un triglicerīdu līmenis
Reti:	Glikozūrija

4.9 Pārdozēšana

Informācija par ārstēšanu Primeo HCT pārdozēšanas gadījumā nav pieejama. Iespējamākā pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna antihipertensīvā darbība.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana ir saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmija, hipohlorēmija, hiponatriēmija) un dehidratāciju pārmērīgas diurēzes rezultātā. Pārdozēšanas iespējamākās pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmijas rezultātā var būt muskuļu spazmas un/vai izteikta sirds aritmija, kas saistīta ar uzpirkstītes glikozīdu vai noteiktu antiaritmisku līdzekļu vienlaicīgu lietošanu. Ja rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk uzturoša terapija.

Pētījumā, kurš tika veikts ar pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*end-stage renal disease - ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze, aliskirēna dialīzes klīrenss bija zems (< 2% no perorālā klīrensa). Tāpēc dialīzes veikšana nav piemērota aliskirēna pārdozēšanas efekta ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: renīna inhibitoru (aliskirēns) kombinācijas ar diurētiskiem līdzekļiem (hidrohlortiazīds), ATĶ kods: C09XA52.

Primeo HCT apvienotas divas antihipertensīvas zāles, lai kontrolētu asinsspiedienu pacientiem ar esenciālu hipertensiju: aliskirēns pieder tiešas darbības renīna inhibitoru grupai, bet hidrohlortiazīds - tiazīdu diurētisko līdzekļu grupai. Šo vielu kombinācija ar savstarpēji papildinošu iedarbību nodrošina papildu antihipertensīvo darbību, samazinot asinsspiedienu izteiktāk nekā katra sastāvdaļa atsevišķi.

Aliskirēns

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams, aktīvs, nepēpīdu, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotenzinogēna pārvēršanos par angiotenzīnu I un samazinot angiotenzīna I un angiotenzīna II līmeņus. Citi līdzekļi, kas inhibē RAAS (angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori (AKEI) un angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50-80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem. Šobrīd iedarbības uz PRA klīniskā nozīme nav zināma.

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg lielu aliskirēna devu lietošana vienu reizi dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgu devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85-90% no maksimālās asinsspiedietu mazināšanās iedarbības. Asinsspiedietu mazināšā iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Ir pieejami kombinētas terapijas pētījumi, kad aliskirēns pievienots diurētiskajam līdzeklim hidrohlortiazīdam, kalcija kanālu blokatoram amlodipīnam un bēta adrenoreceptoru blokatoram atenololam. Minētās kombinācijas bija efektīvas un labi panesamas.

9 mēnešu nepietiekamas efektivitātes pētījumā, kurā piedalījās 901 gados vecāks pacients (≥ 65 gadiem) ar esenciālu sistolisku hipertensiju, ārstēšanas ar aliskirēnu efektivitāti un drošumu salīdzināja ar ārstēšanu ar ramiprilu. 36 nedēļu laikā pacienti saņēma aliskirēnu 150 mg vai 300 mg dienā, vai ramiprilu 5 mg vai 10 mg dienā, un viņiem bija iespēja saņemt papildus ārstēšanu - 12. nedēļā ar hidrohloriazīdu (12,5 mg vai 25 mg) un 22. nedēļā ar amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). 12 nedēļu laikā monoterapija ar aliskirēnu pazemināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 14,0/5,1 mmHg, salīdzinot ar 11,6/3,6 mmHg, lietojot ramiprilu. Izvēlētajā devu diapazonā netika pierādīts aliskirēna pārkums par ramiprilu. Gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena rādītāju atšķirības bija statistiski nozīmīgas. Abās ārstēšanas grupās panesamība bija līdzīga, tomēr par klepu biežāk ziņoja pacienti, kuri lietoja ramiprilu, salīdzinot pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu (14,2% vs. 4,4%). Pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu, visbiežāk novērotā blakusparādība bija caureja (6,6% vs. 5,0% pacientu, kuri lietoja ramiprilu).

8 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 754 gados vecāki (≥ 65 gadiem) un ļoti veci pacienti (30% ≥ 75 gadiem) ar hipertensiju, aliskirēna devu 75 mg, 150 mg un 300 mg lietošana izraisīja statistiski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo grupu. Salīdzinot aliskirēna 300 mg devas lietošanu ar 150 mg devu, nekonstatēja papildus asinsspiedienu pazeminošu iedarbību. Visām trim devām bija laba panesamība gan gados vecāku, gan ļoti vecu pacientu grupā.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem nenovēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski airāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsitienu efektu.

36 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 820 pacienti ar išēmisku kreisā kambara disfunkciju, aliskirēna lietošana papildus standarta terapijai, salīdzinot ar placebo, nesniedza ieguvumu attiecībā uz sirds kambara remodelēšanas novērtējumu, nosakot sirds kreisā kambara sistolisko beigu tilpumu.

Kombinētie kardiovaskulāra cēloņa izraisītas mirstības, hospitalizācijas sakarā ar sirds mazspēju, miokarda infarkta recidīva, insulta un pēkšņas nāves gadījumu skaita rādītāji aliskirēna un placebo grupās bija līdzīgi. Tomēr pacientiem, kuri saņēma aliskirēnu, salīdzinot ar placebo grupu, ievērojami biežāk attīstījās hiperkaliēmija, hipotensija un nieru darbības traucējumi.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā nejaušinātā pētījumā, kurā piedalījās 8 606 pacienti ar 2. tipa diabētu un hronisku nieru slimību (kritēriji proteīnūrija un/vai $GF\bar{A} < 60$ ml/min/1,73 m²) ar vai bez kardiovaskulāras slimības, tika pētīts kardiovaskulārais un/vai nieru darbības ieguvums pēc aliskirēna lietošanas. Lielākajai daļai pacientu sākumstāvoklī asinsspiediens tika adekvāti kontrolēts. Primārais pētījuma mērķis bija kompleksas kardiovaskulārās un ar nierēm saistītās komplikācijas noteikšana.

Šajā pētījumā aliskirēna 300 mg deva tika salīdzināta ar placebo, lietojot papildus standarta terapijai, kas sevī ietvēra vai nu ārstēšanu ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts, jo pētījuma dalībniekiem netika konstatēts ieguvums no aliskirēna lietošanas. Sākotnējie pētījuma rezultāti liecina par primārā pētījuma mērķa riska attiecību 1,09 par labu placebo (95% Ticamības intervāls: 0,97, 1,22, 2-pusējs $p=0,17$). Turklāt aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērots palielināts nevēlamo blakusparādību nieru komplikāciju (4,7% pret 3,3%), hiperkaliēmijas (36,9% pret 27,1%), hipotensijas (18,4% pret 14,6%) un insulta (2,7% pret 2,0%) biežums. Insultu bez letāla iznākuma skaita pieaugums bija lielāks pacientiem ar nieru mazspēju.

Hidrohlortiazīds

Tiazīdu diurētisko līdzekļu galvenā darbības vieta ir nieru distālie izlocītie kanāliņi. Ir pierādīts, ka nieru garozā atrodas augstas afinitātes receptori, kas kalpo kā primārā saistīšanās vieta tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem, nodrošinot to iedarbību un NaCl transporta inhibēšanu distālajos izlocītajos kanāliņos. Tiazīdu darbības mehānismu nodrošina Na^+Cl^- simporters, konkurējot uz Cl^- vietu un tādējādi ietekmējot elektrolītu atpakaļ uzsūkšanās mehānismus: tiešā veidā, pastiprinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā apjomā, un netieši, ar šīs diurētiskās darbības palīdzību mazinot plazmas tilpumu, kā sekas ir renīna aktivitātes palielināšanas plazmā, aldosterona sekrēcija un kālija zudums ar urīnu, kā arī kālija daudzuma samazināšanās plazmā.

Aliskirēns/hidrohlortiazīds

Klīniskajos pētījumos vairāk nekā 3 900 pacienti ar hipertensiju saņēma Sprimeo HCT vienu reizi dienā.

Pacientiem ar hipertensiju Sprimeo HCT lietošana vienu reizi dienā atkarībā no devas lieluma pazemināja sistolisko un diastolisko asinsspiedienu, un šis efekts saglabājās visā 24 stundu dozēšanas intervālā. Antihipertensīvā darbība lielākoties parādās 1 nedēļas laikā, un maksimālu efektu parasti novēro 4 nedēļu laikā. Asinsspiedienu pazeminošā darbība saglabājās arī ilgstošas ārstēšanas gadījumā, un tā nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un etniskās piederības. Šādas kombinācijas vienreizējas devas antihipertensīvā darbība saglabājās 24 stundas. Pārtraucot ārstēšanu ar aliskirēnu (aliskirēns bez papildu zālēm aliskirēna), asinsspiediena atgriešanās sākotnējā līmeni bija pakāpeniska (3-4 nedēļas), un "atsitiena efektu" nenovēroja.

Sprimeo HCT tika pētīts placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 2 762 pacienti ar hipertensiju, kuriem diastoliskais asinsspiediens bija ≥ 95 mm Hg un < 110 mm Hg (vidējā sākotnējā asinsspiediena vērtība 153,6/99,2 mm Hg). Šajā pētījumā Sprimeo HCT devā 150 mg/12,5 mg–300 mg/25 mg izraisīja no devas atkarīgu asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos attiecīgi par 17,6/11,9 mm Hg un 21,2/14,3 mm Hg; salīdzinājumam, placebo gadījumā šis rādītājs bija 7,5/6,9 mm Hg. Lietojot šādas kombinācijas, bija arī izteiktāks asinsspiediena pazeminājums, nekā bija iespējams panākt ar attiecīgajām aliskirēna un hidrohlortiazīda devām, lietojot šīs zāles atsevišķi. Aliskirēna un hidrohlortiazīda kombinācija neitralizēja hidrohlortiazīda izraisīto PRA pieaugumu.

Lietojot Sprimeo HCT pacientiem ar izteikti paaugstinātu asinsspiedienu (sistoliskais asinsspiediens ≥ 160 mm Hg un/vai diastoliskais asinsspiediens ≥ 100 mm Hg), ar devām no 150 mg/12,5 mg līdz 300 mg/25 mg, lietojot bez titrēšanas no monoterapijas, tika panākta būtiski labāk sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena kontrole ($< 140/90$ mm Hg), salīdzinot ar atbilstīgu monoterapiju. Šajā populācijā Sprimeo HCT devās no 150 mg/12,5 mg līdz 300 mg/25 mg izraisīja no devas atkarīgu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazeminājumu par 20,6/12,4 mm Hg līdz 24,8/14,5 mm Hg, kas bija būtiski labāks rādītājs, nekā bija iespējams panākt ar atbilstīgu monoterapiju. Kombinētās terapijas nekaitīgums bija līdzīgs kā atbilstīgajiem monoterapijas veidiem, neatkarīgi no hipertensijas smaguma pakāpes vai papildu kardiovaskulārā riska esamības. Ar kombinēto terapiju retāk novēroja hipotensiju un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, un gados vecākiem pacientiem tās neradās biežāk.

Pētījumā, kurā piedalījās 880 randomizācijai pakļauti pacienti, kuriem nebija vērojama atbilstīga atbildreakcija pret ārstēšanu ar aliskirēnu 300 mg devā, aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācija 300 mg/25 mg devā samazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 15,8/11,0 mm Hg, un šis samazinājums bija būtiski izteiktāks nekā ar aliskirēna 300 mg monoterapiju. Pētījumā, kurā piedalījās 722 randomizācijai pakļauti pacienti, kuriem nebija vērojama atbilstīga atbildreakcija pret ārstēšanu ar hidrohlortiazīdu 25 mg devā, aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācija 300 mg/25 mg devā samazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 16,78/10,7 mm Hg, un šis samazinājums bija būtiski izteiktāks nekā ar hidrohlortiazīda 25 mg monoterapiju.

Citā klīniskajā pētījumā Sprimeo HCT iedarbīgums un nekaitīgums tika novērtēts arī 489 pacientiem, kuri cieta no aptaukošanās un kam nebija vērojama atbildreakcija uz ārstēšanu ar hidrohlortiazīdu 25 mg devā (sākotnējais sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens 149,4/96,8 mm Hg). Šajā grūti ārstējamajā populācijā Sprimeo HCT pazemināja asinsspiedienu (sistolisko/diastolisko) par 15,8/11,9 mm Hg; salīdzinājumam, ar irbesartāna/hidrohlortiazīdu šis rādītājs bija 15,4/11,3 mm Hg, ar amlodipīnu/hidrohlortiazīdu - 13,6/10,3 mm Hg, bet ar hidrohlortiazīda monoterapiju - 8,6/7,9 mm Hg, savukārt nekaitīgums bija līdzīgs kā hidrohlortiazīda monoterapijai.

Pētījumā, kurā piedalījās 183 randomizācijai pakļauti pacienti ar smagu hipertensiju (vidējais diastoliskais asinsspiediens sēdus pozīcijā ≥ 105 un < 120 mm Hg), tika pierādīts, ka terapija ar aliskirēnu, pēc izvēles pievienojot 25 mg hidrohlortiazīda, asinsspiediena pazemināšanas nolūkā ir nekaitīga un iedarbīga.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Aliskirēns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 85% un AUC par 70%. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākumdevas lietošanas.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašu izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Metabolisms un eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (iekšķīgi lietojot radioaktīvi iezīmētu devu, ar izkārnījumiem izdalās 91%). Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4. Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/h.

Lineārā kinētika

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir nedaudz lielāks nekā proporcionāla devas palielināšana. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās ievadīšanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Mehānisms, kas atbildīgs par devu proporcionalitātes novirzēm, nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žultsceļu klīrensa piesātinājums.

Hidrohlortiazīds

Uzsūkšanās

Hidrohlortiazīda pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas strauji (T_{max} ir aptuveni 2 h). Vidējā AUC palielināšanās ir lineāra un terapeitiskā intervālā – proporcionāla devai.

Ēdiena ietekmei uz hidrohlortiazīda uzsūkšanos, ja tā vispar pastāv, ir maza klīniskā nozīme. Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīda absolūtā biopieejamība ir 70%.

Izkliede

Izklijes tilpums ir 4-8 l/kg. Cirkulējošais hidrohlortiazīds ir saistījies ar seruma olbaltumvielām (40-70%), galvenokārt ar seruma albumīnu. Hidrohlortiazīds arī uzkrājas eritrocītos, kur aptuveni 3 reizes pārsniedz koncentrāciju plazmā.

Metabolisms un eliminācija

Hidrohlortiazīds tiek pārsvarā izvadīts nemainītā formā. Terminālā eliminācijas fāzē hidrohlortiazīds tiek izvadīts no plazmas ar vidējo eliminācijas pusperiodu 6-15 h. Pēc atkārtotu devu lietošanas hidrohlortiazīda kinētika nemainās, un, lietojot vienu reizi dienā, akumulācija ir minimāla. Vairāk nekā 95% absorbētās hidrohlortiazīda devas tiek izvadīti nemainītā formā ar urīnu. Renālo klīrensu veido pasīva filtrācija un aktīva sekrēcija nierēs kanāliņā.

Aliskirēns/hidrohlortiazīds

Pēc Sprimeo HCT tablešu iekšķīgas lietošanas aliskirēna vidējā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 stundas laikā, bet hidrohlortiazīda - 2,5 stundu laikā.

Sprimeo HCT uzsūkšanās ātrums un apjoms ir pielīdzināms aliskirēna un hidrohlortiazīda biopieejamībai, lietojot šīs zāles atsevišķi monoterapijas veidā. Uztura ietekme uz Sprimeo HCT bija līdzīga kā atsevišķas monoterapijas gadījumā.

Pacientu raksturojums

Ir pierādīts, ka Sprimeo HCT ir efektīva, reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Pacientiem ar viegli izteiktu līdz mērenu aknu slimību aliskirēna farmakokinētika būtiski nemainās. Tādēļ pacientiem ar viegli izteiktiem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešams pielāgot sākumdevu. Nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, kuri ārstēti ar Sprimeo HCT. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacientiem ar vieglas līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 4.2 un 4.4). Nieru darbības traucējumu gadījumā hidrohlortiazīda vidējais maksimālais plazmas līmenis un AUC vērtības palielinās, un izdalīšanas ātrums ar urīnu samazinās. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota hidrohlortiazīda AUC palielināšanās 3 reizēs. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota AUC palielināšanās 8 reizēs. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar anūriju vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) Sprimeo HCT lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze. Vienas perorālas aliskirēna 300 mg devas lietošana izraisīja pavisam nelielas izmaiņas aliskirēna farmakokinētikā (C_{\max} izmaiņas bija mazāk nekā 1,2 reizēs; AUC palielinājums bija līdz pat 1,6 reizēm) salīdzinājumā ar atbilstošiem veselīgiem indivīdiem. Hemodialīzes veikšanas laiks būtiski neizmainīja aliskirēna farmakokinētiku pacientiem ar *ESRD*. Tāpēc, ja aliskirēna lietošana pacientiem ar *ESRD*, kuriem tiek veikta dialīze, tiek uzskatīta par nepieciešamu, devu pielāgošana nav attaisnojama šiem pacientiem. Tomēr aliskirēna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

Gados vecākiem pacientiem Sprimeo HCT sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Ierobežoti dati liecina, ka hidrohlortiazīda sistēmiskais klīrenss gan veseliem gados vecākiem pacientiem, gan gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju ir mazāks nekā jauniem veseliem brīvprātīgajiem.

Dati par farmakokinētiku bērniem nav pieejami.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Aliskirēna pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību. 2 gadu pētījumā ar žurkām un 6 mēnešu pētījumā ar transgēnām pelēm aliskirēnam netika konstatēts kancerogenitātes potenciāls. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1 500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami. Aliskirēnam nekonstatēja nekādu mutagenitātes, embiofetālas toksicitātes vai teratogenitātes potenciālu. Netika ietekmēta žurku auglība, prenatālā attīstība vai postnatālā attīstība.

Preklīniskie novērtējumi, lai apstiprinātu hidrohlorťiazīda lietošanu cilvēkiem, ietvēra genotoksicitātes pārbaudes *in vitro* un reproduktīvās toksicitātes un kancerogenitātes pētījumus grauzējiem. Par hidrohlorťiazīdu ir pieejama plaša klīniskā informācija, kas norādīta nākamajās daļās.

2 un 13 nedēļu toksicitātes pētījumos konstatētās atrades bija līdzīgas iepriekš aliskirēna un hidrohlorťiazīda monoterapijā novērotajām atradēm. Netika konstatētas jaunas negaidītas atrades, kas būtu svarīgas attiecībā uz terapeitisku lietošanu cilvēkiem. 13 nedēļu toksicitātes pētījumā ar žurkām tika konstatēta virsnieru dziedzeru *zona glomerulosa* šūnu pastiprināta vakuolizācija. Šīs atrades tika konstatētas dzīvniekiem, kuri saņēma hidrohlorťiazīdu, bet nekonstatēja dzīvniekiem, kuri saņēma tikai aliskirēnu vai placebo. Nav pierādījumu, ka šo atradņu biežums varētu pieaugt lietojot aliskirēna/hidrohlorťiazīda zāļu kombinācijā, jo tās novēroja visiem dzīvniekiem tikai vieglā formā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons
Laktozes monohidrāts
Kviešu ciete
Povidons
Magnija stearāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Talks

Apvalks:

Talks
Hipromeloze
Makrogols
Titāna dioksīds (E 171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

24 mēneši.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PA/Alu/PVH – Alumīnija blisteri:

Iepakojumi, kas satur 7, 14, 28, 30, 50 vai 56 tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 90, 98 vai 280 tabletes.

PVH/polihlorotrifluoretilēna (PHTFE) – Alumīnija blisteri:

Iepakojumi, kas satur 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 vai 98 tabletes.

Iepakojumi (perforēti blisteri ar atsevišķām devām), kas satur ar 56 x 1 tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 280 tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi (perforēti blisteri ar atsevišķām devām), kas satur 98 x 1 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi vai stiprumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/021-040

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

23.06.2011

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā

<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (aliskiren) (hemifumarāta formā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazide).

Palīgvielas: Katra tablete satur 25 mg laktozes monohidrāta un 24,5 mg kviešu cietes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Violeti baltas, abpusēji izliektas, ovālas formas apvalkotās tabletes ar uzdrukātu "CVI" uz vienas puses un "NVR" uz otras puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem.

Primeo HCT ir indicēts pacientiem, kuriem asinsspiediena adekvāta kontrole nav iespējama, lietojot aliskirēnu vai hidrohlortiazīdu monoterapijas veidā.

Primeo HCT ir indicēts aizstājterapijai pacientiem, kuriem panākta adekvāta kontrole, vienlaikus lietojot aliskirēnu un hidrohlortiazīdu, ja devu līmenis ir tāds pats kā kombinētajā preparātā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Primeo HCT ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Primeo HCT ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Primeo HCT.

Antihipertensīvā darbība lielākoties izpaužas 1 nedēļas laikā, un maksimālu iedarbību novēro 4 nedēļu laikā.

Devas pacientiem, kuriem nav iespējama pienācīga kontrole ar aliskirēna vai hidrohlortiazīda monoterapiju

Pirms pārejas uz fiksētu kombināciju ieteicama individuāla devu titrēšana ar katru no komponentiem. Ja tas ir klīniski pieņemami, var apsvērt iespēju nepastarpināti pāriet no monoterapijas uz fiksētas kombinācijas izmantošanu.

Primeo HCT 300 mg /12,5 mg var lietot pacienti, kuriem asinsspiediena pienācīga kontrole nav iespējama ar 300 mg aliskirēna vai 12,5 mg hidrohlortiazīda, lietojot tos monoterapijas veidā, vai ar Primeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Ja asinsspiedienu neizdodas noregulēt pēc 2-4 nedēļu terapijas, devu var titrēt līdz Sprimeo HCT maksimālajai devai 300 mg/25 mg dienā. Deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta klīniskajai atbildreakcijai.

Devas aizstājterapijas gadījumā

Ērtības labad pacienti, kuri lieto aliskirēnu un hidrohlortiazīdu atsevišķu tablešu veidā, var pāriet uz fiksētas kombinācijas Sprimeo HCT tabletēm, kuras satur identiskas atsevišķo sastāvdaļu devas.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2). Tā kā Sprimeo HCT sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas pacientiem ar anūriju un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 30 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) Sprimeo HCT lietošana kopā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB) vai angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.2).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2). Sprimeo HCT ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Gados vecāki pacienti (vecāki par 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem ieteicamā aliskirēna sākumdeva ir 150 mg. Lielākajai daļai gados vecāku pacientu, devu palielinot līdz 300 mg, nenovēroja klīniski nozīmīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos.

Bērni

Sprimeo HCT nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1), vai pret citiem sulfonamīdu atvasinājumiem.
- Angioneirotiskā tūska pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.
- Iedzimta vai idiopātiskā angioneirotiskā tūska.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt apakšpunktu 4.6).
- Anūrija.
- Smagi nieru darbības traucējumi (GFĀ < 30 ml/min/1,73 m²).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiponatriēmija, hiperkalcēmija un simptomātiska hiperurikēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu un itrakonazolu, kuri abi ir spēcīgi P-gp (glikoproteīna) inhibitori, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, hinidīnu), ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.5).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.4, 4.5 un 5.1).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Pacientiem ar paaugstinātu jutību ziņots par hipotensijas, sinkopes, insulta, hiperkaliēmijas gadījumiem un izmaiņām nieru funkcijā (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), it īpaši lietojot kombinācijā zāles, kas ietekmē šo sistēmu (skatīt apakšpunktu 5.1). Tādēļ renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas dubulta blokāde, lietojot aliskirēnu kopā ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) vai angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB), nav ieteicama.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontraindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Sirds mazspēja

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju (Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA) III-IV funkcionālā klase). Tā kā dati par klīnisko efektivitāti un drošību ir ierobežoti, Sprimeo HCT piesardzīgi jālieto pacientiem ar sirds mazspēju.

Angioneirotiskā tūska

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, saņemti ziņojumi par angioneirotiskās tūskas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioneirotisko tūska, pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu.

Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioneirotiskā tūska vai ir novēroti ar angioneirotisko tūska saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu angioneirotisko tūska izraisošu zāļu, tostarp RAAS blokatoru (angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru), lietošanas (skatīt apakšpunktu 4.8).

Aliskirēna terapijas laikā pacientiem ar angioneirotisko tūska anamnēzē var būt palielināts angioneirotiskās tūskas attīstības risks (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.8). Tāpēc aliskirēna ordinēšana pacientiem ar angioneirotisko tūska anamnēzē jāveic piesardzīgi, kā arī terapijas laikā un it sevišķi terapijas sākumā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktu 4.8).

Ja attīstās angioneirotiskā tūska, Sprimeo HCT lietošanas nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai nodrošinātu, ka pacienta elpceļi ir atbrīvoti.

Pacienti ar nātrija un/vai intravaskulāra tilpuma samazināšanos

Pacientiem ar hiponatriēmiju un/vai intravaskulāra tilpuma samazināšanos, piemēram, tādiem, kuri saņem lielas diurētiku devas, uzsākot lietot Sprimeo HCT, var novērot simptomātisku hipotensiju. Sprimeo HCT jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiponatriēmijas un/vai intravaskulāra tilpuma korekcijas.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Ārstēšana ar Sprimeo HCT jāuzsāk tikai pēc hipokaliēmijas un līdztekus esošas hipomagniēmijas korekcijas. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hipokaliēmijas rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hipokaliēmiju. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus pacientiem ar pastiprinātu kālija zudumu, piemēram, sāļu zudumu izraisošu nefropātiju vai pre-renāliem (kardiogēniem) nieru funkcijas traucējumiem. Ja hipokaliēmija attīstās terapijas laikā ar hidrohlorotiazīdu, Sprimeo HCT lietošana jāpārtrauc, kā arī netiek sasniegts stabils kālija līmenis. Lai gan tiazīdu diurētiku lietošanas laikā var rasties hipokaliēmija, aliskirēna vienlaicīga lietošana var mazināt diurētiku inducētu hipokaliēmiju. Lielāks hipokaliēmijas risks ir pacientiem ar aknu cirozi, pacientiem ar lielu diurēzi, pacientiem, kuri nepietiekamā daudzumā iekšķīgi uzņem elektrolītus, un pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu kortikosteroīdu vai adrenokortikotropā hormona (AKTH) terapiju (skatīt apakšpunktu 4.5 un 4.8).

Tā kā pēcreģistrācijas periodā pēc aliskirēna lietošanas novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, un to var pastiprināt aliskirēna lietošana kopā ar citām RAAS ietekmējošām zālēm vai nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.5 un 4.8).

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hiponatriēmijas un hipohlorēmiskās alkalozes rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hiponatriēmiju. Hiponatriēmiju, kuru pavadīja neiroloģiski simptomi (slikta dūša, progresējoša dezorientācija, apātija). Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu jāuzsāk tikai pēc iepriekš pastāvošas hiponatriēmijas korekcijas. Gadījumā, ja terapijas laikā ar Sprimeo HCT attīstās smaga vai strauja hiponatriēmija, ārstēšana jāpārtrauc līdz nātrija līmenis asinīs normalizējies.

Nav pierādījumu, ka Sprimeo HCT varētu mazināt vai novērst diurētiku izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīdu deficīts parasti ir viegli izteikts un nav jāārstē.

Visiem pacientiem, kuri lieto tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus, periodiski jākontrolē elektrolītu (it īpaši kālija, nātrija, magnija) līmeņa pārmaiņas.

Tiazīdu grupas līdzekļi mazina kalcija izvadīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Sprimeo HCT lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu, traucējumus izraisošu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu grupas līdzekļu lietošana.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt azotēmijas rašanos pacientiem ar hronisku nieru slimību. Ja Sprimeo HCT tiek lietots pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicama periodiska elektrolītu kontrole serumā, tai skaitā kālija, kreatinīna un urīnskābes līmeņa. Sprimeo HCT ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai anūriju (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A}$ ir $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nav pieredzes par Sprimeo HCT lietošanu pacientiem, kuriem nesēn veikta nieru transplantācija.

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, piesardzība jāievēro lietojot aliskirēnu pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga un ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds slimība, aknu slimība, cukura diabēts vai nieru slimība. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ACEI vai ARB ir kontrindicēta. Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Aknu darbības traucējumi

Tiazīdu grupas līdzekļi pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai progresējošu aknu slimību jālieto piesardzīgi, jo šķidruma un elektrolītu līmeņa nelielas izmaiņas var veicināt aknu komu. Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Nav pieejami dati par Razilez HCT lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tā kā Sprimeo HCT sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.2).

Nav klīniskās pieredzes, lietojot Sprimeo HCT pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori

300 mg aliskirēna vienlaicīga lietošana ar 200 mg ketokonazola vai 240 mg verapamila attiecīgi par 76% vai 97% palielināja aliskirēna AUC. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem, piemēram, ketokonazolu vai verapamilu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro attiecībā uz pacientiem, kuri slimo ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju.

Nieru artērijas stenoze un renovaskulāra hipertensija

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Sprimeo HCT lietošanu pacientiem ar vienpusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi. Tomēr, tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozi tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, taj skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Sistēmiska sarkanā vilkēde

Ir saņemti ziņojumi par sistēmiskās sarkanās vilkēdes saasinājumiem vai aktivēšanos tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošanas laikā.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno funkciju

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mainīt glikozes toleranci un paaugstināt holesterīna un triglicerīdu un urīnskābes līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu var būt nepieciešama insulīna vai perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu devas korekcija. Pacientiem ar cukura diabētu Sprimeo HCT lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Tā kā Sprimeo HCT sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas simptomātiskas hiperurikēmijas gadījumā (skatīt 4.3 apakšpunktu). Hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā samazinātā urīnskābes klīrensa dēļ un izraisīt vai pastiprināt hiperurikēmiju, kā arī veicināt podagras lēkmes rašanos jutīgiem pacientiem.

Tiazīdu grupas līdzekļi mazina kalcija izvadīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Sprimeo HCT lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu, traucējumus izraisošu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu grupas līdzekļu lietošana.

Fotosensibilizācija

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietotājiem radušās fotosensibilizācijas reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.8). Ja terapijas ar Sprimeo HCT laikā rodas fotosensibilizācijas reakcija, ieteicams ārstēšanu pārtraukt. Ja nepieciešams atsākt diurētiskā līdzekļa lietošanu, ķermeņa virsmu ieteicams pasargāt no saules vai mākslīga UVA starojuma iedarbības.

Akūta slēgta kakta glaukoma

Hidrohlortiazīda, kas pieder sulfonamīdu grupai, lietošana ir saistīta ar idiosinkrātiskām reakcijām, kuru rezultātā attīstās akūta pārejoša miopija un akūta slēgta kakta glaukoma. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Neārstēta akūta slēgta kakta glaukoma var novest pie pastāvīga redzes zuduma. Primārā ārstēšana ir pēc iespējas ātrāka hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana. Ja intraokulārais spiediens joprojām netiek kontrolēts, jāapsver iespēja veikt neatliekamu konservatīvu ārstēšanu vai ķirurģisku iejaukšanos. Kā riska faktorus akūtas slēgta kakta glaukomas attīstībai var minēt alerģiju pret sulfonamīdu un penicilīnu grupas līdzekļiem.

Vispārīgi brīdinājumi

Ja attīstās smaga un nepārejoša caureja, terapija ar Sprimeo HCT jāpārtrauc.

Tāpat kā ar jebkuru antihipertensīvu līdzekli, pārāk izteikts asinsspiediena pazeminājums pacientiem ar išēmisku kardiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var būt par iemeslu miokarda infarktam vai insultam.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu var attīstīties pacientiem, taču vairāk iespējamās pacientiem ar alerģijas vai bronhiālas astmas gadījumiem anamnēzē.

Palīgvielas

Sprimeo HCT satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Sprimeo HCT satur kviešu cieti. Piemērots cilvēkiem ar celiakiju. Nevajadzētu lietot pacientiem ar kviešu alerģiju (atšķirīgu no celiakijas).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija par Sprimeo HCT mijiedarbību

Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā. Hidrohlortiazīda kāliju mazinošo darbību vājina aliskirēna kāliju aizturošā darbība. Tomēr hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā varētu pastiprināt citas zāles, kas saistītas ar kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citi kālija izdalīšanas veicinoši diurētiskie līdzekļi, kortikosteroīdi, caurejas līdzekļi, adrenokortikotropais hormons (AKTH), amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīns, salicilskābes atvasinājumi). Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kālija preparātiem, kāliju saturošiem sāļš aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.3, 4.4 un 5.1).

Zāles, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības: Ja Sprimeo HCT lieto kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības (piemēram, uzpirkstītes glikozīdi, antiaritmiski līdzekļi), ieteicams periodiski pārbaudīt kālija koncentrāciju serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp selektīvie ciklooksigenāzes 2 inhibītori (COX-2 inhibītori), acetilsalicilskābe un neselektīvi NPL: Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. NPL var arī pavājināt diurētisko un antihipertensīvo hidrohlortiazīda aktivitāti.

Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna un hidrohlortiazīda lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot Razilez HCT kopā ar NPL, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Citi antihipertensīvi līdzekļi: Sprimeo HCT antihipertensīvā darbība var pastiprināties, ja vienlaikus lieto citus antihipertensīvus līdzekļus.

Papildu informācija par aliskirēna mijiedarbību

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.3, 4.4 un 5.1).

Aliskirēna klīniskos farmakokinētikas pētījumos tika iekļauti tādi medikamenti kā acenokumarols, atenolols, celekoksibs, fenofibrāts, pioglitazons, allopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts, digoksīns, metformīns, amlodipīns, atorvastatīns, cimetidīns un hidrohlortiazīds. Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar šiem medikamentiem netika konstatēta. Rezultātā aliskirēna vai minēto vienlaikus lietoto zāļu devas pielāgošana nav nepieciešama.

Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu: Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti. Klīniskajā pētījumā rifampicīns, kas ir P-gp induktors, samazināja aliskirēna biopieejamību par aptuveni 50%. Citi P-gp induktori (asinszāles preparāti) var samazināt aliskirēna biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

Spēcīgi P-gp inhibitori: Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna 75 mg C_{max} aptuveni 2,5-reizes un AUC aptuveni 5-reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Veselīgiem brīvpātīgajiem itakonazols (100 mg) palielināja aliskirēna (150 mg) AUC un C_{max} attiecīgi 6,5 un 5,8 reizes. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori: Lietojot ketokonazolu (200 mg) vai verapamilu (240 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna AUC palielinājās attiecīgi par 76% vai 97%. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu vai verapamilu nepārsniegs robežas, kas tīktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga aliskirēna un ketokonazola lietošana uzlabo aliskirēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu, verapamilu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

P-gp substrāti vai vāji inhibitori: Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un C_{max} palielinājās par 50%.

Organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitori: Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka aliskirēns varētu būt organisko anjonu transporta polipeptīdu substrāts. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā OATP inhibitoriem, iespējama mijiedarbība (skatīt apakšpunktu „Greipfrūtu sula”).

Greipfrūtu sula: Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar aliskirēnu samazināja aliskirēna AUC un C_{max} . Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 61% un lietošana kopā ar 300 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 38%. Šis samazinājums iespējams saistīts ar greipfrūtu sulas izraisītu transporta polipeptīdu mediētas organisko anjonu uzsūkšanās inhibīciju kuņģa-zarnu traktā. Tāpēc paaugstināta terapeitiskas neveiksmes riska dēļ greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Sprimeo HCT.

Furosemīds: Lietojot aliskirēnu vienlaikus ar furosemīdu, tā AUC un C_{\max} samazinājās par attiecīgi 28% un 49%. Tādēļ, uzsākot un pielāgojot furosemīda terapiju, ieteicams kontrolēt iedarbību, lai izvairītos no iespējamās nepietiekamas devas lietošanas klīniskās situācijās ar šķidruma pārslodzi.

Varfarīns: Aliskirēna ietekme uz varfarīna farmakokinētiku nav pētīta.

Mijiedarbība ar pārtikas produktiem: Uzturs ar augstu tauku saturu būtiski samazina aliskirēna uzsūkšanos.

Papildu informācija par hidrohloriazīda mijiedarbību

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem var mijiedarboties šādas zāles.

Litījs: tiazīdi samazina litija renālo klīrensu, tādēļ, lietojot hidrohloriazīdu, var palielināties litija toksicitātes risks. Litija un hidrohloriazīda vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja šādu kombināciju uzskata par būtiski nepieciešamu, vienlaicīgas lietošanas laikā rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija serumā.

Zāles, kas var ierosināt torsades de pointes: Saistībā ar hipokaliēmijas risku, piesardzība jāievēro lietojot hidrohloriazīdu kopā ar zālēm, kas var ierosināt *torsades de pointes*, atsevišķi Ia un III klases antiaritmiskie un daži antipsihotiskie līdzekļi.

Zāles, kas ietekmē nātrija līmeni serumā: Diurētisko līdzekļu izraisītu hiponatriēmiju var pastiprināt lietošana kopā ar tādām zālēm kā antidepresanti, antipsihotiskie un pretepilepsijas līdzekļi utt. Ilgstošas ārstēšanas ar šīm zālēm laikā jāievēro piesardzība.

Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenalīns, adrenalīns): Hidrohloriazīds var samazināt atbildes reakciju uz asinsspiedienu paaugstinošiem amīniem tādiem kā noradrenalīns. Šīs iedarbības klīniskā nozīme nav zināma un reakcijas samazinājums nav tik izteikts, lai tos nelietotu vispār.

Digoksīns un citi uzpirkstītes glikozīdi: Nevēlama ietekme var būt tiazīda ierosinātas hipokaliēmijas vai hipomagnēmijas veidošanās, kas veicina uzpirkstītes preparātu ierosinātas sirds aritmijas rašanos.

D vitamīns un kalcija sāļi: Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohloriazīda, lietošana kopā ar D vitamīnu vai kalcija sāļiem var pastiprināt kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā. Vienlaikus tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana var izraisīt hiperkalciēmiju pacientiem, kuri ir tendēti uz hiperkalciēmiju (piemēram hiperparatiroidisms, audzēji vai ar D vitamīnu stārpniecību notiekošo procesu traucējumi), palēninot kalcija tubulāro reabsorbciju.

Pretdiabēta līdzekļi (piemēram, insulīns un perorālie pretdiabēta līdzekļi): Tiazīdu grupas līdzekļi var izmainīt glikozes toleranci. Var būt nepieciešama pretdiabēta līdzekļa devas pielāgošana (skatīt apakšpunktu 4.4). Metformīns jālieto piesardzīgi, jo pastāv ar hidrohloriazīdu saistītas iespējamās funkcionālas nieru mazspējas ierosinātas laktātacidozes risks.

Beta blokatori un diazoksīds: Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohloriazīda, lietošana vienlaikus ar beta blokatoriem var palielināt hiperglikēmijas risku. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohloriazīds, var pastiprināt diazoksīda hiperglikēmisko ietekmi.

Podagras ārstēšanai lietotas zāles: Var būt nepieciešama urīkozūrisku zāļu devas pielāgošana, jo hidrohloriazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Lietošana vienlaikus ar tiazīdu grupas līdzekļiem, arī hidrohloriazīdu, var palielināt paaugstinātas jutības reakciju pret alopurinolu rašanās biežumu.

Antiholīnerģiskie līdzekļi un citas zāles, kuras ietekmē kuņģa motilitāti: Antiholīnerģiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, biperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību acīmredzot tādēļ, ka mazinās kuņģa-zarnu trakta kustīgums un kuņģa iztukšošanās ātrums. Savukārt, ir paredzams, ka prokinētiskie līdzekļi tādi kā cisaprids var samazināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību.

Amantadīns: Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var palielināt amantadīna nevēlamo blakusparādību risku.

Jonu apmaiņas sveķi: Holestiramīns un kolestipols samazina tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, tai skaitā arī hidrohlortiazīda, uzsūkšanos. Rezultātā tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var sasniegt tikai subterapeutisko iedarbības līmeni. Tomēr mijiedarbību iespējams samazināt, izmainot hidrohlortiazīda un jonu apmaiņas sveķu lietošanas laika intervālu, lai hidrohlortiazīds tiktu lietots vismaz 4 stundas pirms vai 4-6 stundas pēc jonu apmaiņas sveķu lietošanas.

Citotoksiskie līdzekļi: Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izvadīšanu caur nierēm un pastiprināt to nomācošo iedarbību uz kaulu smadzenēm.

Nedepolarizējošie miorelaksanti: Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, pastiprina miorelaksantu, piemēram, kurāres atvasinājumu darbību.

Alkoholiskie dzērieni, barbiturāti vai narkotiskie līdzekļi: Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana kopā ar vielām, kurām piemīt asinsspiedienu pazeminošais efekts (piemēram, samazinot simpātiskas nervu sistēmas aktivitāti vai ar tiešas vazodilatācijas palīdzību), var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.

Metildopa: Saņemti atsevišķi ziņojumi par hemolītisko anēmiju, kas radusies pēc hidrohlortiazīda lietošanas vienlaikus ar metildopu.

Jodu saturošas kontrastvielas: Diurētisko līdzekļu ierosinātas dehidratācijas gadījumā ir palielināts akūtas nieru mazspējas risks, īpaši tad, ja lietotas lielas jodu saturoša līdzekļa devas. Tādēļ pirms šādu savienojumu ievadīšanas pacientiem jānovērš dehidratācija.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Aliskirēns nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt apakšpunktu 5.3). Citas vielas, kas darbojas tieši uz RAAS, izraisīja nopietnas augļa kroplības un jaundzimušo nāvi, ja tās lietoja otrajā un trešajā trimestrī. Pieredze ar hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības, īpaši tās pirmā trimestra, laikā ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami.

Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrā un trešā grūtniecības trimestrī var radīt augļa-placentas apasiņošanas traucējumus un tam var būt nevēlama ietekme uz augli un jaundzimušo, piemēram, dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, samazināta plazmas tilpuma un placentāras hipoperfūzijas riska dēļ, bez labvēlīgas ietekmes uz slimības gaitu.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot esenciālas hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņemot retus gadījumus, kad cita ārstēšana nevar tikt lietota.

Specifiski pētījumi ar šādu kombināciju nav veikti, tādēļ Sprimeo HCT nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.3). Plānojot grūtniecību, jau iepriekš jāizmanto piemērota alternatīva terapija. Ja terapijas laikā tiek atklāta grūtniecība, Sprimeo HCT lietošana attiecīgi jāpārtrauca, cik drīz vien iespējams.

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai aliskirēns izdalās cilvēka mātes pienā. Aliskirēns izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā.

Hidrohlortiazīds tiek izvadīts ar mātes pienu nelielos daudzumos. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus lielās devās, tie izraisa intensīvu diurēzi, kas, savukārt, var kavēt piena produkciju.

Sprimeo HCT lietošana zīdīšanas laikā nav ieteicama. Ja Sprimeo HCT tiek lietots zīdīšanas laikā, jālieto pēc iespējas mazāka deva.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Maz ticams, ka Sprimeo HCT varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāatceras, ka jebkuru antihipertensīvo līdzekļu terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai nespēks.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācija

Sprimeo HCT nekaitīgums novērtēts 9 klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās vairāk nekā 3 900 pacienti, tostarp 700 pacienti, kuri ārstēti ilgāk par 6 mēnešiem, un 190 pacienti, kuri ārstēti ilgāk par 1 gadu. Nevēlamo blakusparādību saistība ar dzimumu, vecumu, ķermeņa masas indeksu, rasi vai etnisko piederību netika novērota. Kopumā, veicot ārstēšanu ar Sprimeo HCT devās līdz 300 mg/25 mg, nevēlamo blakusparādību biežums bija līdzīgs kā ar placebo. Nevēlamās blakusparādības parasti bija viegli izteiktas, un pārējās, un tikai retos gadījumos to dēļ bija nepieciešama terapijas pārtraukšana. Biežākā novērotā Sprimeo HCT nevēlamā blakusparādība ir caureja. Lietojot Sprimeo HCT, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru Sprimeo HCT sastāvdaļu (aliskirēnu un hidrohlortiazīdu), un kuras aprakstītas zemāk attiecīgajos atsevišķo komponentu paragrāfos.

Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Caureja

Caureja: caureja ir aliskirēna nevēlamā blakusparādība, kas atkarīga no devas. Kontrolētos klīniskajos pētījumos caurejas biežums Sprimeo HCT pacientu grupā bija 1,3%, salīdzinot ar 1,4% aliskirēna pacientu grupā vai 1,9% hidrohlortiazīda pacientu grupā.

Kālija koncentrācija serumā: lielā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā daudziem pacientiem aliskirēna (150 mg vai 300 mg) un hidrohlortiazīda (12,5 mg vai 25 mg) pretējā iedarbība uz kālija līmeni savstarpēji sabalansējās. Citiem pacientiem var dominēt viens vai otrs efekts. Riska grupas pacientiem periodiski, ar atbilstīgu intervālu jāpārbauda kālija līmenis serumā, lai noteiktu iespējamus elektrolītu līdzsvara traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.5).

Papildu informācija par atsevišķām sastāvdaļām

Lietojot Sprimeo HCT, var rasties citas nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru sastāvdaļu, pat tad, ja tās nav novērotas klīniskajos pētījumos.

Aliskirēns

Veicot ārstēšanu ar aliskirēnu līdz 300 mg devā, nevēlamo blakusparādību kopējais biežums bija līdzīgs kā ar placebo. Blakusparādības parasti bija vieglas un pārejošas, un to dēļ terapija bija jāpārtrauc tikai retos gadījumos. Biežākā nevēlamā blakusparādība bija caureja.

Zināmās aliskirēna nevēlamās blakusparādības uzskaitītas tabulā zemāk, izmantojot tos pašus nosacījumus, kas izmantoti pirms tam fiksētās kombinācijas aprakstā.

Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk:	Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Caureja
Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti:	Paaugstinātas jutības reakcijas
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk:	Izsitumi, smagas ādas blakusparādības (SĀB) tai skaitā toksiska epidermāla nekrolīze (TEN) un mutes dobuma gļotādas reakcijas
Reti:	Angioneirotiskā tūska
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži:	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	Akūta nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Retāk:	Perifēra tūska
Izmeklējumi	
Bieži:	Hiperkaliēmija
Reti:	Pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts hematokrīts
Reti:	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

Terapijas laikā ar aliskirēnu konstatēti angioneirotiskās tūskas gadījumi un paaugstinātas jutības reakcijas. Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar aliskirēnu, angioneirotiskā tūska un paaugstinātas jutības reakcijas attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai salīdzinājuma zāļu grupā.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par angioneirotiskās tūsкас gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūsku), kas liecina par angioneirotisko tūsku. Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioneirotiskā tūska vai ir novēroti ar angioneirotisko tūsku saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu, angioneirotisko tūsku izraisīšu, zāļu, tostarp RAAS blokatoru (AKE inhibitoru vai ARB), lietošanas.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām.

Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakciju/angioneirotisku tūsku (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, izsitumiem, niezei, nātreni vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūscai, reibonim), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsaazinās ar savu ārstu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pēc-reģistrācijas periodā ziņots ar artralģijas gadījumiem. Atsevišķos gadījumos tā attīstījās ar paaugstinātas jutības reakcijas sastāvdaļu.

Hemoglobīns un hematokrīts: tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%). Neviens pacients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda ietekme novērojama arī lietojot citus līdzekļus, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, piemēram, ACEI un ARB.

Kālija līmenis serumā: kālija līmeņa palielināšanās serumā novērota pēc aliskirēna lietošanas un to var paasināt lietošana kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS vai NPL. Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontraindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.1).

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4). Saņemti arī ziņojumi par perifēras tūsкас, kreatinīna koncentrācijas asinīs paaugstināšanās gadījumiem un smagām ādas blakusparādībām (SĀB), tai skaitā toksisku epidermālu nekrolīzi (TEN) un mutes dobuma gļotādas reakcijām.

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds tiek plaši parakstīts daudzu gadu garumā, bieži lielākās devās nekā tās, kuras satur Razilez HCT. Par sekojošām blakusparādībām tika ziņots pacientiem, ārstētiem tikai ar tiazīda grupas diurētiskiem līdzekļiem, tai skaitā ar hidrohlortiazīdu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Reti:	Trombocitopēnija, dažkārt ar purpuru
Ļoti reti:	Agranulocitoze, kaulu smadzeņu nomākums, hemolītiskā anēmija, leukopēnija
Nav zināmi:	Aplastiskā anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti:	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži:	Hipokaliēmija
Bieži:	Hiperurikēmija, hipomagniēmija, hiponatriēmija
Reti:	Hiperkalcēmija, hiperglikēmija, diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās
Ļoti reti:	Hipohlorēmiskā alkaloze
Psihiskie traucējumi	
Reti:	Depresija, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	
Reti:	Reibonis, galvassāpes, parestēzija
Acu bojājumi	
Reti:	Redzes traucējumi
Nav zināmi:	Akūta slēgta kakta glaukoma
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti:	Sirds aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti reti:	Respiratorais distress (tostarp pneimonīts un plaušu tūska)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Ēstgribas zudums, viegli slikta duša, vemšana
Reti:	Diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, caureja
Ļoti reti:	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Reti:	Intrahepātiska holestāze, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži:	Nātrene un cita veida izsitumi
Reti:	Fotosensibilizācijas reakcijas
Ļoti reti:	Ādas sarkanajai vilkēdei līdzīgas reakcijas, ādas sarkanās vilkēdes saasinājums, nekrotizējošs vaskulīts un toksiskā epidermālā nekrolīze
Nav zināmi:	<i>Erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Nav zināmi:	Muskuļa spazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi:	Nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Bieži:	Impotence
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Nav zināmi:	Astēnija, pireksija
Izmeklējumi	
Ļoti bieži:	Paaugstināts holesterola un triglicerīdu līmenis
Reti:	Glikozūrija

4.9 Pārdozēšana

Informācija par ārstēšanu Primeo HCT pārdozēšanas gadījumā nav pieejama. Iespējamākā pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna antihipertensīvā darbība.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana ir saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmija, hipohlorēmija, hiponatriēmija) un dehidratāciju pārmērīgas diurēzes rezultātā. Pārdozēšanas iespējamākās pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmijas rezultātā var būt muskuļu spazmas un/vai izteikta sirds aritmija, kas saistīta ar uzpirkstītes glikozīdu vai noteiktu antiaritmisku līdzekļu vienlaicīgu lietošanu. Ja rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk uzturoša terapija.

Pētījumā, kurš tika veikts ar pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*end-stage renal disease - ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze, aliskirēna dialīzes klīrenss bija zems (< 2% no perorālā klīrensa). Tāpēc dialīzes veikšana nav piemērota aliskirēna pārdozēšanas efekta ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: renīna inhibitoru (aliskirēns) kombinācijas ar diurētiskiem līdzekļiem (hidrohlortiazīds), ATĶ kods: C09XA52.

Primeo HCT apvienotas divas antihipertensīvas zāles, lai kontrolētu asinsspiedienu pacientiem ar esenciālu hipertensiju: aliskirēns pieder tiešas darbības renīna inhibitoru grupai, bet hidrohlortiazīds - tiazīdu diurētisko līdzekļu grupai. Šo vielu kombinācija ar savstarpēji papildinošu iedarbību nodrošina papildu antihipertensīvo darbību, samazinot asinsspiedienu izteiktāk nekā katra sastāvdaļa atsevišķi.

Aliskirēns

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams, aktīvs, nepēpīdu, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotenzinogēna pārvēršanos par angiotenzīnu I un samazinot angiotenzīna I un angiotenzīna II līmeņus. Citi līdzekļi, kas inhibē RAAS (angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori (AKEI) un angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50-80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem. Šobrīd iedarbības uz PRA klīniskā nozīme nav zināma.

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg lielu aliskirēna devu lietošana vienu reizi dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgu devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85-90% no maksimālās asinsspiedienu mazināšanās iedarbības. Asinsspiedienu mazināšā iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Ir pieejami kombinētas terapijas pētījumi, kad aliskirēns pievienots diurētiskajam līdzeklim hidrohlortiazīdam, kalcija kanālu blokatoram amlodipīnam un bēta adrenoreceptoru blokatoram atenololam. Minētās kombinācijas bija efektīvas un labi panesamas.

9 mēnešu nepietiekamas efektivitātes pētījumā, kurā piedalījās 901 gados vecāks pacients (≥ 65 gadiem) ar esenciālu sistolisku hipertensiju, ārstēšanas ar aliskirēnu efektivitāti un drošumu salīdzināja ar ārstēšanu ar ramiprilu. 36 nedēļu laikā pacienti saņēma aliskirēnu 150 mg vai 300 mg dienā, vai ramiprilu 5 mg vai 10 mg dienā, un viņiem bija iespēja saņemt papildus ārstēšanu - 12. nedēļā ar hidrohlorīdazīdu (12,5 mg vai 25 mg) un 22. nedēļā ar amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). 12 nedēļu laikā monoterapija ar aliskirēnu pazemināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 14,0/5,1 mmHg, salīdzinot ar 11,6/3,6 mmHg, lietojot ramiprilu. Izvēlētajā devu diapazonā netika pierādīts aliskirēna pārkums par ramiprilu. Gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena rādītāju atšķirības bija statistiski nozīmīgas. Abās ārstēšanas grupās panesamība bija līdzīga, tomēr par klepu biežāk ziņoja pacienti, kuri lietoja ramiprilu, salīdzinot pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu (14,2% vs. 4,4%). Pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu, visbiežāk novērotā blakusparādība bija caureja (6,6% vs. 5,0% pacientu, kuri lietoja ramiprilu).

8 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 754 gados vecāki (≥ 65 gadiem) un ļoti veci pacienti (30% ≥ 75 gadiem) ar hipertensiju, aliskirēna devu 75 mg, 150 mg un 300 mg lietošana izraisīja statistiski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo grupu. Salīdzinot aliskirēna 300 mg devas lietošanu ar 150 mg devu, nekonstatēja papildus asinsspiedienu pazeminošu iedarbību. Visām trim devām bija laba panesamība gan gados vecāku, gan ļoti vecu pacientu grupā.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem nenovēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski airāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsitienu efektu.

36 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 820 pacienti ar išēmisku kreisā kambara disfunkciju, aliskirēna lietošana papildus standarta terapijai, salīdzinot ar placebo, nesniedza ieguvumu attiecībā uz sirds kambara remodelēšanas novērtējumu, nosakot sirds kreisā kambara sistolisko beigu tilpumu.

Kombinētie kardiovaskulāra cēloņa izraisītas mirstības, hospitalizācijas sakarā ar sirds mazspēju, miokarda infarkta recidīva, insulta un pēkšņas nāves gadījumu skaita rādītāji aliskirēna un placebo grupās bija līdzīgi. Tomēr pacientiem, kuri saņēma aliskirēnu, salīdzinot ar placebo grupu, ievērojami biežāk attīstījās hiperkaliēmija, hipotensija un nieru darbības traucējumi.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā nejaušinātā pētījumā, kurā piedalījās 8 606 pacienti ar 2. tipa diabētu un hronisku nieru slimību (kritēriji proteīnūrija un/vai GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) ar vai bez kardiovaskulāras slimības, tika pētīts kardiovaskulārais un/vai nieru darbības ieguvums pēc aliskirēna lietošanas. Lielākajai daļai pacientu sākumstāvoklī asinsspiediens tika adekvāti kontrolēts. Primārais pētījuma mērķis bija kompleksas kardiovaskulārās un ar nierēm saistītās komplikācijas noteikšana.

Šajā pētījumā aliskirēna 300 mg deva tika salīdzināta ar placebo, lietojot papildus standarta terapijai, kas sevī ietvēra vai nu ārstēšanu ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts, jo pētījuma dalībniekiem netika konstatēts ieguvums no aliskirēna lietošanas. Sākotnējie pētījuma rezultāti liecina par primārā pētījuma mērķa riska attiecību 1,09 par labu placebo (95% Ticamības intervāls: 0,97, 1,22, 2-pusējs $p=0,17$). Turklāt aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērots palielināts nevēlamo blakusparādību nieru komplikāciju (4,7% pret 3,3%), hiperkaliēmijas (36,9% pret 27,1%), hipotensijas (18,4% pret 14,6%) un insulta (2,7% pret 2,0%) biežums. Insultu bez letāla iznākuma skaita pieaugums bija lielāks pacientiem ar nieru mazspēju.

Hidrohlortiazīds

Tiazīdu diurētisko līdzekļu galvenā darbības vieta ir nieru distālie izlocītie kanāliņi. Ir pierādīts, ka nieru garozā atrodas augstas afinitātes receptori, kas kalpo kā primārā saistīšanās vieta tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem, nodrošinot to iedarbību un NaCl transporta inhibēšanu distālajos izlocītajos kanāliņos. Tiazīdu darbības mehānismu nodrošina Na^+Cl^- simporters, konkurējot uz Cl^- vietu un tādējādi ietekmējot elektrolītu atpakaļ uzsūkšanās mehānismus: tiešā veidā, pastiprinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā apjomā, un netieši, ar šīs diurētiskās darbības palīdzību mazinot plazmas tilpumu, kā sekas ir renīna aktivitātes palielināšanas plazmā, aldosterona sekrēcija un kālija zudums ar urīnu, kā arī kālija daudzuma samazināšanās plazmā.

Aliskirēns/hidrohlortiazīds

Klīniskajos pētījumos vairāk nekā 3 900 pacienti ar hipertensiju saņēma Sprimeo HCT vienu reizi dienā.

Pacientiem ar hipertensiju Sprimeo HCT lietošana vienu reizi dienā atkarībā no devas lieluma pazemināja sistolisko un diastolisko asinsspiedienu, un šis efekts saglabājās visā 24 stundu dozēšanas intervālā. Antihipertensīvā darbība lielākoties parādās 1 nedēļas laikā, un maksimālu efektu parasti novēro 4 nedēļu laikā. Asinsspiedienu pazeminošā darbība saglabājās arī ilgstošas ārstēšanas gadījumā, un tā nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un etniskās piederības. Šādas kombinācijas vienreizējas devas antihipertensīvā darbība saglabājās 24 stundas. Pārtraucot ārstēšanu ar aliskirēnu (aliskirēns bez papildu zālēm aliskirēna), asinsspiediena atgriešanās sākotnējā līmeni bija pakāpeniska (3-4 nedēļas), un "atsitiena efektu" nenovēroja.

Sprimeo HCT tika pētīts placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 2 762 pacienti ar hipertensiju, kuriem diastoliskais asinsspiediens bija ≥ 95 mm Hg un < 110 mm Hg (vidējā sākotnējā asinsspiediena vērtība 153,6/99,2 mm Hg). Šajā pētījumā Sprimeo HCT devā 150 mg/12,5 mg–300 mg/25 mg izraisīja no devas atkarīgu asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos attiecīgi par 17,6/11,9 mm Hg un 21,2/14,3 mm Hg; salīdzinājumam, placebo gadījumā šis rādītājs bija 7,5/6,9 mm Hg. Lietojot šādas kombinācijas, bija arī izteiktāks asinsspiediena pazeminājums, nekā bija iespējams panākt ar attiecīgajām aliskirēna un hidrohlortiazīda devām, lietojot šīs zāles atsevišķi. Aliskirēna un hidrohlortiazīda kombinācija neitralizēja hidrohlortiazīda izraisīto PRA pieaugumu.

Lietojot Sprimeo HCT pacientiem ar izteikti paaugstinātu asinsspiedienu (sistoliskais asinsspiediens ≥ 160 mm Hg un/vai diastoliskais asinsspiediens ≥ 100 mm Hg), ar devām no 150 mg/12,5 mg līdz 300 mg/25 mg, lietojot bez titrēšanas no monoterapijas, tika panākta būtiski labāk sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena kontrole ($< 140/90$ mm Hg), salīdzinot ar atbilstīgu monoterapiju. Šajā populācijā Sprimeo HCT devās no 150 mg/12,5 mg līdz 300 mg/25 mg izraisīja no devas atkarīgu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazeminājumu par 20,6/12,4 mm Hg līdz 24,8/14,5 mm Hg, kas bija būtiski labāks rādītājs, nekā bija iespējams panākt ar atbilstīgu monoterapiju. Kombinētās terapijas nekaitīgums bija līdzīgs kā atbilstīgajiem monoterapijas veidiem, neatkarīgi no hipertensijas smaguma pakāpes vai papildu kardiovaskulārā riska esamības. Ar kombinēto terapiju retāk novēroja hipotensiju un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, un gados vecākiem pacientiem tās neradās biežāk.

Pētījumā, kurā piedalījās 880 randomizācijai pakļauti pacienti, kuriem nebija vērojama atbilstīga atbildreakcija pret ārstēšanu ar aliskirēnu 300 mg devā, aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācija 300 mg/25 mg devā samazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 15,8/11,0 mm Hg, un šis samazinājums bija būtiski izteiktāks nekā ar aliskirēna 300 mg monoterapiju. Pētījumā, kurā piedalījās 722 randomizācijai pakļauti pacienti, kuriem nebija vērojama atbilstīga atbildreakcija pret ārstēšanu ar hidrohlortiazīdu 25 mg devā, aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācija 300 mg/25 mg devā samazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 16,78/10,7 mm Hg, un šis samazinājums bija būtiski izteiktāks nekā ar hidrohlortiazīda 25 mg monoterapiju.

Citā klīniskajā pētījumā Sprimeo HCT iedarbīgums un nekaitīgums tika novērtēts arī 489 pacientiem, kuri cieta no aptaukošanās un kam nebija vērojama atbildreakcija uz ārstēšanu ar hidrohlortiazīdu 25 mg devā (sākotnējais sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens 149,4/96,8 mm Hg). Šajā grūti ārstējamajā populācijā Sprimeo HCT pazemināja asinsspiedienu (sistolisko/diastolisko) par 15,8/11,9 mm Hg; salīdzinājumam, ar irbesartāna/hidrohlortiazīdu šis rādītājs bija 15,4/11,3 mm Hg, ar amlodipīnu/hidrohlortiazīdu - 13,6/10,3 mm Hg, bet ar hidrohlortiazīda monoterapiju - 8,6/7,9 mm Hg, savukārt nekaitīgums bija līdzīgs kā hidrohlortiazīda monoterapijai.

Pētījumā, kurā piedalījās 183 randomizācijai pakļauti pacienti ar smagu hipertensiju (vidējais diastoliskais asinsspiediens sēdus pozīcijā ≥ 105 un < 120 mm Hg), tika pierādīts, ka terapija ar aliskirēnu, pēc izvēles pievienojot 25 mg hidrohlortiazīda, asinsspiediena pazemināšanas nolūkā ir nekaitīga un iedarbīga.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Aliskirēns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 85% un AUC par 70%. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākumdevas lietošanas.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašu izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Metabolisms un eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (iekšķīgi lietojot radioaktīvi iezīmētu devu, ar izkārnījumiem izdalās 91%). Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4. Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/h.

Lineārā kinētika

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir nedaudz lielāks nekā proporcionāla devas palielināšana. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās ievadīšanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Mehānisms, kas atbildīgs par devu proporcionalitātes novirzēm, nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žultsceļu klīrensa piesātinājums.

Hidrohlortiazīds

Uzsūkšanās

Hidrohlortiazīda pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas strauji (T_{max} ir aptuveni 2 h). Vidējā AUC palielināšanās ir lineāra un terapeitiskā intervālā – proporcionāla devai.

Ēdiena ietekmei uz hidrohlortiazīda uzsūkšanos, ja tā vispar pastāv, ir maza klīniskā nozīme. Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīda absolūtā biopieejamība ir 70%.

Izkliede

Izklijes tilpums ir 4-8 l/kg. Cirkulējošais hidrohlortiazīds ir saistījies ar seruma olbaltumvielām (40-70%), galvenokārt ar seruma albumīnu. Hidrohlortiazīds arī uzkrājas eritrocītos, kur aptuveni 3 reizes pārsniedz koncentrāciju plazmā.

Metabolisms un eliminācija

Hidrohlortiazīds tiek pārsvarā izvadīts nemainītā formā. Terminālā eliminācijas fāzē hidrohlortiazīds tiek izvadīts no plazmas ar vidējo eliminācijas pusperiodu 6-15 h. Pēc atkārtotu devu lietošanas hidrohlortiazīda kinētika nemainās, un, lietojot vienu reizi dienā, akumulācija ir minimāla. Vairāk nekā 95% absorbētās hidrohlortiazīda devas tiek izvadīti nemainītā formā ar urīnu. Renālo klīrensu veido pasīva filtrācija un aktīva sekrēcija nierēs kanāliņā.

Aliskirēns/hidrohlortiazīds

Pēc Sprimeo HCT tablešu iekšķīgas lietošanas aliskirēna vidējā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 stundas laikā, bet hidrohlortiazīda - 2,5 stundu laikā.

Sprimeo HCT uzsūkšanās ātrums un apjoms ir pielīdzināms aliskirēna un hidrohlortiazīda biopieejamībai, lietojot šīs zāles atsevišķi monoterapijas veidā. Uztura ietekme uz Sprimeo HCT bija līdzīga kā atsevišķas monoterapijas gadījumā.

Pacientu raksturojums

Ir pierādīts, ka Sprimeo HCT ir efektīva, reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Pacientiem ar viegli izteiktu līdz mērenu aknu slimību aliskirēna farmakokinētika būtiski nemainās. Tādēļ pacientiem ar viegli izteiktiem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešams pielāgot sākumdevu. Nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, kuri ārstēti ar Sprimeo HCT. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacientiem ar vieglas līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 4.2 un 4.4). Nieru darbības traucējumu gadījumā hidrohlortiazīda vidējais maksimālais plazmas līmenis un AUC vērtības palielinās, un izdalīšanas ātrums ar urīnu samazinās. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota hidrohlortiazīda AUC palielināšanās 3 reizēs. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota AUC palielināšanās 8 reizēs. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar anūriju vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) Sprimeo HCT lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze. Vienas perorālas aliskirēna 300 mg devas lietošana izraisīja pavisam nelielas izmaiņas aliskirēna farmakokinētikā (C_{\max} izmaiņas bija mazāk nekā 1,2 reizēs; AUC palielinājums bija līdz pat 1,6 reizēm) salīdzinājumā ar atbilstošiem veseliem indivīdiem. Hemodialīzes veikšanas laiks būtiski neizmainīja aliskirēna farmakokinētiku pacientiem ar *ESRD*. Tāpēc, ja aliskirēna lietošana pacientiem ar *ESRD*, kuriem tiek veikta dialīze, tiek uzskatīta par nepieciešamu, devu pielāgošana nav attaisnojama šiem pacientiem. Tomēr aliskirēna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

Gados vecākiem pacientiem Sprimeo HCT sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Ierobežoti dati liecina, ka hidrohlortiazīda sistēmiskais klīrenss gan veseliem gados vecākiem pacientiem, gan gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju ir mazāks nekā jauniem veseliem brīvprātīgajiem.

Dati par farmakokinētiku bērniem nav pieejami.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Aliskirēna pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību. 2 gadu pētījumā ar žurkām un 6 mēnešu pētījumā ar transgēnām pelēm aliskirēnam netika konstatēts kancerogenitātes potenciāls. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1 500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami. Aliskirēnam nekonstatēja nekādu mutagenitātes, embiofetālas toksicitātes vai teratogenitātes potenciālu. Netika ietekmēta žurku auglība, prenatālā attīstība vai postnatālā attīstība.

Preklīniskie novērtējumi, lai apstiprinātu hidrohloriazīda lietošanu cilvēkiem, ietvēra genotoksicitātes pārbaudes *in vitro* un reproduktīvās toksicitātes un kancerogenitātes pētījumus grauzējiem. Par hidrohloriazīdu ir pieejama plaša klīniskā informācija, kas norādīta nākamajās daļās.

2 un 13 nedēļu toksicitātes pētījumos konstatētās atrades bija līdzīgas iepriekš aliskirēna un hidrohloriazīda monoterapijā novērotajām atradēm. Netika konstatētas jaunas negaidītas atrades, kas būtu svarīgas attiecībā uz terapeitisku lietošanu cilvēkiem. 13 nedēļu toksicitātes pētījumā ar žurkām tika konstatēta virsnieru dziedzeru *zona glomerulosa* šūnu pastiprināta vakuolizācija. Šīs atrades tika konstatētas dzīvniekiem, kuri saņēma hidrohloriazīdu, bet nekonstatēja dzīvniekiem, kuri saņēma tikai aliskirēnu vai placebo. Nav pierādījumu, ka šo atradņu biežums varētu pieaugt lietojot aliskirēna/hidrohloriazīda zāļu kombinācijā, jo tās novēroja visiem dzīvniekiem tikai vieglā formā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons
Laktozes monohidrāts
Kviešu ciete
Povidons
Magnija stearāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Talks

Apvalks:

Talks
Hipromeloze
Makrogols
Titāna dioksīds (E 171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Melnais dzelzs oksīds (E 172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

24 mēneši.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PA/Alu/PVH – Alumīnija blisteri:

Iepakojumi, kas satur 7, 14, 28, 30, 50 vai 56 tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 90, 98 vai 280 tabletes.

PVH/polihlorotrifluoretilēna (PHTFE) – Alumīnija blisteri:

Iepakojumi, kas satur 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 vai 98 tabletes.

Iepakojumi (perforēti blisteri ar atsevišķām devām), kas satur ar 56 x 1 tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 280 tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi (perforēti blisteri ar atsevišķām devām), kas satur 98 x 1 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi vai stiprumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/041-060

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

23.06.2011

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā

<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (aliskiren) (hemifumarāta formā) un 25 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazide).

Palīgvielas: Katra tablete satur 50 mg laktozes monohidrāta un 49 mg kviešu cietes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Gaiši dzeltenas, abpusēji izliektas, ovālas formas apvalkotās tabletes ar uzdrukātu "CVV" uz vienas puses un "NVR" uz otras puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem.

Primeo HCT ir indicēts pacientiem, kuriem asinsspiediena adekvāta kontrole nav iespējama, lietojot aliskirēnu vai hidrohlortiazīdu monoterapijas veidā.

Primeo HCT ir indicēts aizstājterapijai pacientiem, kuriem panākta adekvāta kontrole, vienlaikus lietojot aliskirēnu un hidrohlortiazīdu, ja devu līmenis ir tāds pats kā kombinētajā preparātā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Primeo HCT ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Primeo HCT ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Primeo HCT.

Antihipertensīvā darbība lielākoties izpaužas 1 nedēļas laikā, un maksimālu iedarbību novēro 4 nedēļu laikā.

Devas pacientiem, kuriem nav iespējama pienācīga kontrole ar aliskirēna vai hidrohlortiazīda monoterapiju

Pirms pārejas uz fiksētu kombināciju ieteicama individuāla devu titrēšana ar katru no komponentiem. Ja tas ir klīniski pieņemami, var apsvērt iespēju nepastarpināti pāriet no monoterapijas uz fiksētas kombinācijas izmantošanu.

Primeo HCT 300 mg /25 mg var lietot pacienti, kuriem asinsspiediena pienācīga kontrole nav iespējama ar 300 mg aliskirēna vai 25 mg hidrohlortiazīda, lietojot tos monoterapijas veidā, vai ar Primeo HCT 300 mg/12,5 mg vai ar Primeo HCT 150 mg/25 mg.

Ja asinsspiedienu neizdodas noregulēt pēc 2-4 nedēļu terapijas, devu var titrēt līdz Sprimeo HCT maksimālajai devai 300 mg/25 mg dienā. Deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta klīniskajai atbildreakcijai.

Devas aizstājterapijas gadījumā

Ērtības labad pacienti, kuri lieto aliskirēnu un hidrohlortiazīdu atsevišķu tablešu veidā, var pāriet uz fiksētas kombinācijas Sprimeo HCT tabletēm, kuras satur identiskas atsevišķo sastāvdaļu devas.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2). Tā kā Sprimeo HCT sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas pacientiem ar anūriju un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 30 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) Sprimeo HCT lietošana kopā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB) vai angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.2).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2). Sprimeo HCT ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Gados vecāki pacienti (vecāki par 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem ieteicamā aliskirēna sākumdeva ir 150 mg. Lielākajai daļai gados vecāku pacientu, devu palielinot līdz 300 mg, nenovēroja klīniski nozīmīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos.

Bērni

Sprimeo HCT nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1), vai pret citiem sulfonamīdu atvasinājumiem.
- Angioneirotiskā tūska pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.
- Iedzimta vai idiopātiskā angioneirotiskā tūska.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt apakšpunktu 4.6).
- Anūrija.
- Smagi nieru darbības traucējumi (GFĀ < 30 ml/min/1,73 m²).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiponatriēmija, hiperkalcēmija un simptomātiska hiperurikēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu un itrakonazolu, kuri abi ir spēcīgi P-gp (glikoproteīna) inhibitori, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, hinidīnu), ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.5).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.4, 4.5 un 5.1).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Pacientiem ar paaugstinātu jutību ziņots par hipotensijas, sinkopes, insulta, hiperkaliēmijas gadījumiem un izmaiņām nieru funkcijā (ieskaitot akūtu nieru mazspēju), it īpaši lietojot kombinācijā zāles, kas ietekmē šo sistēmu (skatīt apakšpunktu 5.1). Tādēļ renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas dubulta blokāde, lietojot aliskirēnu kopā ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) vai angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB), nav ieteicama.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai AKEI ir kontraindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Sirds mazspēja

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju (Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA) III-IV funkcionālā klase). Tā kā dati par klīnisko efektivitāti un drošību ir ierobežoti, Sprimeo HCT piesardzīgi jālieto pacientiem ar sirds mazspēju.

Angioneirotiskā tūska

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, saņemti ziņojumi par angioneirotiskās tūskas gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūska), kas liecina par angioneirotisko tūska, pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu.

Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioneirotiskā tūska vai ir novēroti ar angioneirotisko tūska saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu angioneirotisko tūska izraisošu zāļu, tostarp RAAS blokatoru (angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru), lietošanas (skatīt apakšpunktu 4.8).

Aliskirēna terapijas laikā pacientiem ar angioneirotisko tūska anamnēzē var būt palielināts angioneirotiskās tūskas attīstības risks (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.8). Tāpēc aliskirēna ordinēšana pacientiem ar angioneirotisko tūska anamnēzē jāveic piesardzīgi, kā arī terapijas laikā un it sevišķi terapijas sākumā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktu 4.8).

Ja attīstās angioneirotiskā tūska, Sprimeo HCT lietošanas nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai nodrošinātu, ka pacienta elpceļi ir atbrīvoti.

Pacienti ar nātrija un/vai intravaskulāra tilpuma samazināšanos

Pacientiem ar hiponatriēmiju un/vai intravaskulāra tilpuma samazināšanos, piemēram, tādiem, kuri saņem lielas diurētiku devas, uzsākot lietot Sprimeo HCT, var novērot simptomātisku hipotensiju. Sprimeo HCT jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiponatriēmijas un/vai intravaskulāra tilpuma korekcijas.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Ārstēšana ar Sprimeo HCT jāuzsāk tikai pēc hipokaliēmijas un līdztekus esošas hipomagniēmijas korekcijas. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hipokaliēmijas rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hipokaliēmiju. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus pacientiem ar pastiprinātu kālija zudumu, piemēram, sāļu zudumu izraisošu nefropātiju vai pre-renāliem (kardiogēniem) nieru funkcijas traucējumiem. Ja hipokaliēmija attīstās terapijas laikā ar hidrohlorotiazīdu, Sprimeo HCT lietošana jāpārtrauc, kā arī netiek sasniegts stabils kālija līmenis. Lai gan tiazīdu diurētiku lietošanas laikā var rasties hipokaliēmija, aliskirēna vienlaicīga lietošana var mazināt diurētiku inducētu hipokaliēmiju. Lielāks hipokaliēmijas risks ir pacientiem ar aknu cirozi, pacientiem ar lielu diurēzi, pacientiem, kuri nepietiekamā daudzumā iekšķīgi uzņem elektrolītus, un pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu kortikosteroīdu vai adrenokortikotropā hormona (AKTH) terapiju (skatīt apakšpunktu 4.5 un 4.8).

Tā kā pēcreģistrācijas periodā pēc aliskirēna lietošanas novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, un to var pastiprināt aliskirēna lietošana kopā ar citām RAAS ietekmējošām zālēm vai nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar AKEI vai ARB ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.5 un 4.8).

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hiponatriēmijas un hipohlorēmiskās alkalozes rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hiponatriēmiju. Hiponatriēmiju, kuru pavādīja neiroloģiski simptomi (slikta dūša, progresējoša dezorientācija, apātija). Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu jāuzsāk tikai pēc iepriekš pastāvošas hiponatriēmijas korekcijas. Gadījumā, ja terapijas laikā ar Sprimeo HCT attīstās smaga vai strauja hiponatriēmija, ārstēšana jāpārtrauc līdz nātrija līmenis asinīs normalizēties.

Nav pierādījumu, ka Sprimeo HCT varētu mazināt vai novērst diurētiku izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīdu deficīts parasti ir viegli izteikts un nav jāārstē.

Visiem pacientiem, kuri lieto tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus, periodiski jākontrolē elektrolītu (it īpaši kālija, nātrija, magnija) līmeņa pārmaiņas.

Tiazīdu grupas līdzekļi mazina kalcija izvadīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Sprimeo HCT lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu, traucējumus izraisošu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu grupas līdzekļu lietošana.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt azotēmijas rašanos pacientiem ar hronisku nieru slimību. Ja Sprimeo HCT tiek lietots pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicama periodiska elektrolītu kontrole serumā, tai skaitā kālija, kreatinīna un urīnskābes līmeņa. Sprimeo HCT ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai anūriju (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A}$ ir $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nav pieredzes par Sprimeo HCT lietošanu pacientiem, kuriem nesēn veikta nieru transplantācija.

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, piesardzība jāievēro lietojot aliskirēnu pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga un ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds slimība, aknu slimība, cukura diabēts vai nieru slimība. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar AKEI vai ARB ir kontrindicēta. Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Aknu darbības traucējumi

Tiazīdu grupas līdzekļi pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai progresējošu aknu slimību jālieto piesardzīgi, jo šķidruma un elektrolītu līmeņa nelielas izmaiņas var veicināt aknu komu. Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Nav pieejami dati par Razilez HCT lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tā kā Sprimeo HCT sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.2).

Nav klīniskās pieredzes, lietojot Sprimeo HCT pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori

300 mg aliskirēna vienlaicīga lietošana ar 200 mg ketokonazola vai 240 mg verapamila attiecīgi par 76% vai 97% palielināja aliskirēna AUC. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem, piemēram, ketokonazolu vai verapamilu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro attiecībā uz pacientiem, kuri slimo ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju.

Nieru artērijas stenoze un renovaskulāra hipertensija

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Sprimeo HCT lietošanu pacientiem ar vienas pusē vai abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi. Tomēr, tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozi tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, taj skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Sistēmiska sarkanā vilkēde

Ir saņemti ziņojumi par sistēmiskās sarkanās vilkēdes saasinājumiem vai aktivēšanos tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošanas laikā.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno funkciju

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mainīt glikozes toleranci un paaugstināt holesterīna un triglicerīdu un urīnskābes līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu var būt nepieciešama insulīna vai perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu devas korekcija. Pacientiem ar cukura diabētu Sprimeo HCT lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Tā kā Sprimeo HCT sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas simptomātiskas hiperurikēmijas gadījumā (skatīt 4.3 apakšpunktu). Hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā samazinātā urīnskābes klīrensa dēļ un izraisīt vai pastiprināt hiperurikēmiju, kā arī veicināt podagras lēkmes rašanos jutīgiem pacientiem.

Tiazīdu grupas līdzekļi mazina kalcija izvadīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Sprimeo HCT lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu, traucējumus izraisošu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu grupas līdzekļu lietošana.

Fotosensibilizācija

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietotājiem radušās fotosensibilizācijas reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.8). Ja terapijas ar Sprimeo HCT laikā rodas fotosensibilizācijas reakcija, ieteicams ārstēšanu pārtraukt. Ja nepieciešams atsākt diurētiskā līdzekļa lietošanu, ķermeņa virsmu ieteicams pasargāt no saules vai mākslīga UVA starojuma iedarbības.

Akūta slēgta kakta glaukoma

Hidrohlortiazīda, kas pieder sulfonamīdu grupai, lietošana ir saistīta ar idiosinkrātiskām reakcijām, kuru rezultātā attīstās akūta pārejoša miopija un akūta slēgta kakta glaukoma. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Neārstēta akūta slēgta kakta glaukoma var novest pie pastāvīga redzes zuduma. Primārā ārstēšana ir pēc iespējas ātrāka hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana. Ja intraokulārais spiediens joprojām netiek kontrolēts, jāapsver iespēja veikt neatliekamu konservatīvu ārstēšanu vai ķirurģisku iejaukšanos. Kā riska faktorus akūtas slēgta kakta glaukomas attīstībai var minēt alerģiju pret sulfonamīdu un penicilīnu grupas līdzekļiem.

Vispārīgi brīdinājumi

Ja attīstās smaga un nepārejoša caureja, terapija ar Sprimeo HCT jāpārtrauc.

Tāpat kā ar jebkuru antihipertensīvu līdzekli, pārāk izteikts asinsspiediena pazeminājums pacientiem ar išēmisku kardiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var būt par iemeslu miokarda infarktam vai insultam.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu var attīstīties pacientiem, taču vairāk iespējamās pacientiem ar alerģijas vai bronhiālas astmas gadījumiem anamnēzē.

Palīgvielas

Sprimeo HCT satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Sprimeo HCT satur kviešu cieti. Piemērots cilvēkiem ar celiakiju. Nevajadzētu lietot pacientiem ar kviešu alerģiju (atšķirīgu no celiakijas).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija par Sprimeo HCT mijiedarbību

Zāles, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā: Hidrohlortiazīda kāliju mazinošo darbību vājina aliskirēna kāliju aizturošā darbība. Tomēr hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā varētu pastiprināt citas zāles, kas saistītas ar kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citi kālija izdalīšanas veicinoši diurētiskie līdzekļi, kortikosteroīdi, caurejas līdzekļi, adrenokortikotropais hormons (AKTH), amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīns, salicilskābes atvasinājumi). Lietojot kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, NPL vai zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, kāliju aizturošām diurētiskām, kālija preparātiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu, kas var ietekmēt kālija līmeni serumā, vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.3, 4.4 un 5.1).

Zāles, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības: Ja Sprimeo HCT lieto kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija koncentrācijas serumā svārstības (piemēram, uzpirkstītes glikozīdi, antiaritmiski līdzekļi), ieteicams periodiski pārbaudīt kālija koncentrāciju serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp selektīvie ciklooksigenāzes 2 inhibītori (COX-2 inhibītori), acetilsalicilskābe un neselektīvi NPL: Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. NPL var arī pavājināt diurētisko un antihipertensīvo hidrohlortiazīda aktivitāti.

Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna un hidrohlortiazīda lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot Razilez HCT kopā ar NPL, ir īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Citi antihipertensīvi līdzekļi: Spriemo HCT antihipertensīvā darbība var pastiprināties, ja vienlaikus lieto citus antihipertensīvus līdzekļus.

Papildu informācija par aliskirēna mijiedarbību

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60$ ml/min/1,73 m²) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontraindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.3, 4.4 un 5.1).

Aliskirēna klīniskos farmakokinētikas pētījumos tika iekļauti tādi medikamenti kā acenokumarols, atenolols, celekoksibs, fenofibrāts, pioglitazons, allopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts, digoksīns, metformīns, amlodipīns, atorvastatīns, cimetidīns un hidrohlortiazīds. Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar šiem medikamentiem netika konstatēta. Rezultātā aliskirēna vai minēto vienlaikus lietoto zāļu devas pielāgošana nav nepieciešama.

Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu: Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti. Klīniskajā pētījumā rifampicīns, kas ir P-gp induktors, samazināja aliskirēna biopieejamību par aptuveni 50%. Citi P-gp induktori (asinszāles preparāti) var samazināt aliskirēna biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

Spēcīgi P-gp inhibitori: Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veseliem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna 75 mg C_{max} aptuveni 2,5-reizes un AUC aptuveni 5-reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Veseliem brīvpaprātīgajiem itrakonazols (100 mg) palielināja aliskirēna (150 mg) AUC un C_{max} attiecīgi 6,5 un 5,8 reizes. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontraindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori: Lietojot ketokonazolu (200 mg) vai verapamilu (240 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna AUC palielinājās attiecīgi par 76% vai 97%. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu vai verapamilu nepārsniegs robežas, kas tiktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga aliskirēna un ketokonazola lietošana uzlabo aliskirēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu, verapamilu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

P-gp substrāti vai vāji inhibitori: Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un C_{max} palielinājās par 50%.

Organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitori: Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka aliskirēns varētu būt organisko anjonu transporta polipeptīdu substrāts. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā OATP inhibitoriem, iespējama mijiedarbība (skatīt apakšpunktu „Greipfrūtu sula”).

Greipfrūtu sula: Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar aliskirēnu samazināja aliskirēna AUC un C_{max} . Greipfrūtu sulas lietošana kopā ar 150 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 61% un lietošana kopā ar 300 mg aliskirēna samazināja aliskirēna AUC par 38%. Šis samazinājums iespējams saistīts ar greipfrūtu sulas izraisītu transporta polipeptīdu mediētas organisko anjonu uzsūkšanās inhibīciju kuņģa-zarnu traktā. Tāpēc paaugstināta terapeitiskas neveiksmes riska dēļ greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Sprimeo HCT.

Furosemīds: Lietojot aliskirēnu vienlaikus ar furosemīdu, tā AUC un C_{max} samazinājās par attiecīgi 28% un 49%. Tādēļ, uzsākot un pielāgojot furosemīda terapiju, ieteicams kontrolēt iedarbību, lai izvairītos no iespējamās nepietiekamas devas lietošanas klīniskās situācijās ar šķidrumsa pārslodzi.

Varfarīns: Aliskirēna ietekme uz varfarīna farmakokinētiku nav pētīta.

Mijiedarbība ar pārtikas produktiem: Uzturs ar augstu tauku saturu būtiski samazina aliskirēna uzsūkšanos.

Papildu informācija par hidrohloriazīda mijiedarbību

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem var mijiedarboties šādas zāles.

Litījs: tiazīdi samazina litija renālo klīrensu, tādēļ, lietojot hidrohloriazīdu, var palielināties litija toksicitātes risks. Litija un hidrohloriazīda vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja šādu kombināciju uzskata par būtiski nepieciešamu, vienlaicīgas lietošanas laikā rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija serumā.

Zāles, kas var ierosināt torsades de pointes: Saistībā ar hipokaliēmijas risku, piesardzība jāievēro lietojot hidrohloriazīdu kopā ar zālēm, kas var ierosināt *torsades de pointes*, atsevišķi Ia un III klases antiaritmiskie un daži antipsihotiskie līdzekļi.

Zāles, kas ietekmē nātrija līmeni serumā: Diurētisko līdzekļu izraisītu hiponatriēmiju var pastiprināt lietošana kopā ar tādām zālēm kā antidepresanti, antipsihotiskie un pretepilepsijas līdzekļi utt. Ilgstošas ārstēšanas ar šīm zālēm laikā jāievēro piesardzība.

Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenalīns, adrenalīns): Hidrohloriazīds var samazināt atbildes reakciju uz asinsspiedienu paaugstinošiem amīniem tādiem kā noradrenalīns. Šīs iedarbības klīniskā nozīme nav zināma un reakcijas samazinājums nav tik izteikts, lai tos nelietotu vispār.

Digoksīns un citi uzpirkstītes glikozīdi: Nevēlama ietekme var būt tiazīda ierosinātas hipokaliēmijas vai hipomagnēmijas veidošanās, kas veicina uzpirkstītes preparātu ierosinātas sirds aritmijas rašanos.

D vitamīns un kalcija sāļi: Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohloriazīda, lietošana kopā ar D vitamīnu vai kalcija sāļiem var pastiprināt kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā. Vienlaikus tiazīda grupas diurētisko līdzekļu lietošana var izraisīt hiperkalciēmiju pacientiem, kuri ir tendēti uz hiperkalciēmiju (piemēram, hiperparatiroidisms, audzēji vai ar D vitamīnu stārpniecību notiekošo procesu traucējumi), palielinot kalcija tubulāro reabsorbciju.

Pretdiabēta līdzekļi (piemēram, insulīns un perorālie pretdiabēta līdzekļi): Tiazīdu grupas līdzekļi var izmainīt glikozes toleranci. Var būt nepieciešama pretdiabēta līdzekļa devas pielāgošana (skatīt apakšpunktu 4.4). Metformīns jālieto piesardzīgi, jo pastāv ar hidrohloriazīdu saistītas iespējamās funkcionālas nieru mazspējas ierosinātas laktātacidozes risks.

Beta blokatori un diazoksīds: Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohloriazīda, lietošana vienlaikus ar beta blokatoriem var palielināt hiperglikēmijas risku. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohloriazīds, var pastiprināt diazoksīda hiperglikēmisko ietekmi.

Podagras ārstēšanai lietotas zāles: Var būt nepieciešama urīkozūrisku zāļu devas pielāgošana, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Lietošana vienlaikus ar tiazīdu grupas līdzekļiem, arī hidrohlortiazīdu, var palielināt paaugstinātas jutības reakciju pret alopurinolu rašanās biežumu.

Antiholīnērgiskie līdzekļi un citas zāles, kuras ietekmē kuņģa motilitāti: Antiholīnērgiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, biperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību acīmredzot tādēļ, ka mazinās kuņģa-zarnu trakta kustīgums un kuņģa iztukšošanās ātrums. Savukārt, ir paredzams, ka prokinētiskie līdzekļi tādi kā cisaprīds var samazināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību.

Amantadīns: Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var palielināt amantadīna nevēlamo blakusparādību risku.

Jonu apmaiņas sveķi: Holestiramīns un kolestipols samazina tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, tai skaitā arī hidrohlortiazīda, uzsūkšanos. Rezultātā tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var sasniegt tikai subterapeitisko iedarības līmeni. Tomēr mijiedarbību iespējams samazināt, izmainot hidrohlortiazīda un jonu apmaiņas sveķu lietošanas laika intervālu, lai hidrohlortiazīds tiktu lietots vismaz 4 stundas pirms vai 4-6 stundas pēc jonu apmaiņas sveķu lietošanas.

Citotoksiskie līdzekļi: Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izvadīšanu caur nierēm un pastiprināt to nomācošo iedarību uz kaulu smadzenēm.

Nedepolarizējošie miorelaksanti: Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, pastiprina miorelaksantu, piemēram, kurāres atvasinājumu darbību.

Alkoholiskie dzērieni, barbiturāti vai narkotiskie līdzekļi: Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana kopā ar vielām, kurām piemīt asinsspiedienu pazeminošais efekts (piemēram, samazinot simpatiskas nervu sistēmas aktivitāti vai ar tiešas vazodilatācijas palīdzību), var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.

Metildopa: Saņemti atsevišķi ziņojumi par hemolītisko anēmiju, kas radusies pēc hidrohlortiazīda lietošanas vienlaikus ar metildopu.

Jodu saturošas kontrastvielas: Diurētisko līdzekļu ierosinātas dehidratācijas gadījumā ir palielināts akūtas nieru mazspējas risks, īpaši tad, ja lietotas lielas jodu saturoša līdzekļa devas. Tādēļ pirms šādu savienojumu ievadīšanas pacientiem jānovērš dehidratācija.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Aliskirēns nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt apakšpunktu 5.3). Citas vielas, kas darbojas tieši uz RAAS, izraisīja nopietnas augļa kroplības un jaundzimušo nāvi, ja tās lietoja otrajā un trešajā trimestrī. Pieredze ar hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības, īpaši tās pirmā trimestra, laikā ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami.

Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrā un trešā grūtniecības trimestrī var radīt augļa-placentas apasiņošanas traucējumus un tam var būt nevēlama ietekme uz augli un jaundzimušo, piemēram, dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, samazināta plazmas tilpuma un placentāras hipoperfūzijas riska dēļ, bez labvēlīgas ietekmes uz slimības gaitu.

Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot esenciālas hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņemot retus gadījumus, kad cita ārstēšana nevar tikt lietota.

Specifiski pētījumi ar šādu kombināciju nav veikti, tādēļ Sprimeo HCT nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.3). Plānojot grūtniecību, jau iepriekš jāizmanto piemērota alternatīva terapija. Ja terapijas laikā tiek atklāta grūtniecība, Sprimeo HCT lietošana attiecīgi jāpārtrauca, cik drīz vien iespējams.

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai aliskirēns izdalās cilvēka mātes pienā. Aliskirēns izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā.

Hidrohlortiazīds tiek izvadīts ar mātes pienu nelielos daudzumos. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus lielās devās, tie izraisa intensīvu diurēzi, kas, savukārt, var kavēt piena produkciju.

Sprimeo HCT lietošana zīdīšanas laikā nav ieteicama. Ja Sprimeo HCT tiek lietots zīdīšanas laikā, jālieto pēc iespējas mazāka deva.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Maz ticams, ka Sprimeo HCT varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāatceras, ka jebkuru antihipertensīvo līdzekļu terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai nespēks.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācija

Sprimeo HCT nekaitīgums novērtēts 9 klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās vairāk nekā 3 900 pacienti, tostarp 700 pacienti, kuri ārstēti ilgāk par 6 mēnešiem, un 190 pacienti, kuri ārstēti ilgāk par 1 gadu. Nevēlamo blakusparādību saistība ar dzimumu, vecumu, ķermeņa masas indeksu, rasi vai etnisko piederību netika novērota. Kopumā, veicot ārstēšanu ar Sprimeo HCT devās līdz 300 mg/25 mg, nevēlamo blakusparādību biežums bija līdzīgs kā ar placebo. Nevēlamās blakusparādības parasti bija viegli izteiktas un pārejošas, un tikai retos gadījumos to dēļ bija nepieciešama terapijas pārtraukšana. Biežākā novērotā Sprimeo HCT nevēlamā blakusparādība ir caureja. Lietojot Sprimeo HCT, var rasties nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru Sprimeo HCT sastāvdaļu (aliskirēnu un hidrohlortiazīdu), un kuras aprakstītas zemāk attiecīgajos atsevišķo komponentu paragrāfos.

Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Bieži: Caureja

Caureja: caureja ir aliskirēna nevēlamā blakusparādība, kas atkarīga no devas. Kontrolētos klīniskajos pētījumos caurejas biežums Sprimeo HCT pacientu grupā bija 1,3%, salīdzinot ar 1,4% aliskirēna pacientu grupā vai 1,9% hidrohlortiazīda pacientu grupā.

Kālija koncentrācija serumā: lielā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā daudziem pacientiem aliskirēna (150 mg vai 300 mg) un hidrohlortiazīda (12,5 mg vai 25 mg) pretējā iedarbība uz kālija līmeni savstarpēji sabalansējās. Citiem pacientiem var dominēt viens vai otrs efekts. Riska grupas pacientiem periodiski, ar atbilstīgu intervālu jāpārbauda kālija līmenis serumā, lai noteiktu iespējamus elektrolītu līdzsvara traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.5).

Papildu informācija par atsevišķām sastāvdaļām

Lietojot Sprimeo HCT, var rasties citas nevēlamās blakusparādības, par ko iepriekš ziņots saistībā ar vienu vai otru sastāvdaļu, pat tad, ja tās nav novērotas klīniskajos pētījumos.

Aliskirēns

Veicot ārstēšanu ar aliskirēnu līdz 300 mg devā, nevēlamo blakusparādību kopējais biežums bija līdzīgs kā ar placebo. Blakusparādības parasti bija vieglas un pārejošas, un to dēļ terapija bija jāpārtrauc tikai retos gadījumos. Biežākā nevēlamā blakusparādība bija caureja.

Zināmās aliskirēna nevēlamās blakusparādības uzskaitītas tabulā zemāk, izmantojot tos pašus nosacījumus, kas izmantoti pirms tam fiksētās kombinācijas aprakstā.

Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk:	Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Caureja
Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti:	Paaugstinātas jutības reakcijas
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk:	Izsitumi, smagas ādas blakusparādības (SĀB) tai skaitā toksiska epidermāla nekrolīze (TEN) un mutes dobuma gļotādas reakcijas
Reti:	Angioneirotiskā tūska
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži:	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	Akūta nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Retāk:	Perifēra tūska
Izmeklējumi	
Bieži:	Hiperkaliēmija
Reti:	Pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts hematokrīts
Reti:	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

Terapijas laikā ar aliskirēnu konstatēti angioneirotiskās tūsкас gadījumi un paaugstinātas jutības reakcijas. Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar aliskirēnu, angioneirotiskā tūska un paaugstinātas jutības reakcijas attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai salīdzinājuma zāļu grupā.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par angioneirotiskās tūsкас gadījumiem vai simptomiem (sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles tūsku), kas liecina par angioneirotisko tūsku. Vairākiem no šiem pacientiem anamnēzē ir bijusi angioneirotiskā tūska vai ir novēroti ar angioneirotisko tūsku saistīti simptomi, kuri dažos gadījumos ir konstatēti pēc citu, angioneirotisko tūsku izraisīšu, zāļu, tostarp RAAS blokatoru (AKE inhibitoru vai ARB), lietošanas.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām.

Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakciju/angioneirotisku tūsku (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, izsitumiem, niezei, nātrenei vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūsakai, reibonim), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsaazinās ar savu ārstu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pēc-reģistrācijas periodā ziņots ar artralģijas gadījumiem. Atsevišķos gadījumos tā attīstījās ar paaugstinātas jutības reakcijas sastāvdaļu.

Hemoglobīns un hematokrīts: tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%). Neviens patients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda ietekme novērojama arī lietojot citus līdzekļus, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, piemēram, ACEI un ARB.

Kālija līmenis serumā: kālija līmeņa palielināšanās serumā novērota pēc aliskirēna lietošanas un to var paasināt lietošana kopā ar citām zālēm, kas ietekmē RAAS, vai NFL. Saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, ja šīs zāles nepieciešams lietot kopā, ieteicams regulāri kontrolēt nieru funkciju, tai skaitā elektrolītu līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aliskirēna lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontraindicēta un nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.1).

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4). Saņemti arī ziņojumi par perifēras tūsкас, kreatinīna koncentrācijas asinīs paaugstināšanās gadījumiem un smagām ādas blakusparādībām (SĀB), tai skaitā toksisku epidermālu nekrolīzi (TEN) un mutes dobuma gļotādas reakcijām.

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds tiek plaši parakstīts daudzu gadu garumā, bieži lielākās devās nekā tās, kuras satur Razilez HCT. Par sekojošām blakusparādībām tika ziņots pacientiem, ārstētiem tikai ar tiazīda grupas diurētiskiem līdzekļiem, tai skaitā ar hidrohlortiazīdu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Reti:	Trombocitopēnija, dažkārt ar purpuru
Ļoti reti:	Agranulocitoze, kaulu smadzeņu nomākums, hemolītiskā anēmija, leukopēnija
Nav zināmi:	Aplastiskā anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti:	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži:	Hipokaliēmija
Bieži:	Hiperurikēmija, hipomagniēmija, hiponatriēmija
Reti:	Hiperkalciēmija, hiperglikēmija, diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās
Ļoti reti:	Hipohlorēmiskā alkaloze
Psihiskie traucējumi	
Reti:	Depresija, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	
Reti:	Reibonis, galvassāpes, parestēzija
Acu bojājumi	
Reti:	Redzes traucējumi
Nav zināmi:	Akūta slēgta kakta glaukoma
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti:	Sirds aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti reti:	Respiratorais distress (tostarp pneimonīts un plaušu tūska)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Ēstgribas zudums, viegli slikta duša, vemšana
Reti:	Diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, caureja
Ļoti reti:	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Reti:	Intrahepātiska holestāze, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži:	Nātrene un cita veida izsitumi
Reti:	Fotosensibilizācijas reakcijas
Ļoti reti:	Ādas sarkanajai vilkēdei līdzīgas reakcijas, ādas sarkanās vilkēdes saasinājums, nekrotizējošs vaskulīts un toksiskā epidermālā nekrolīze
Nav zināmi:	<i>Erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Nav zināmi:	Muskuļa spazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi:	Nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Bieži:	Impotence
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Nav zināmi:	Astēnija, pireksija
Izmeklējumi	
Ļoti bieži:	Paaugstināts holesterola un triglicerīdu līmenis
Reti:	Glikozūrija

4.9 Pārdozēšana

Informācija par ārstēšanu Primeo HCT pārdozēšanas gadījumā nav pieejama. Iespējamākā pārdozēšanas izpausme varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna antihipertensīvā darbība.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana ir saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmija, hipohlorēmija, hiponatriēmija) un dehidratāciju pārmērīgas diurēzes rezultātā. Pārdozēšanas iespējamākās pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmijas rezultātā var būt muskuļu spazmas un/vai izteikta sirds aritmija, kas saistīta ar uzpirkstītes glikozīdu vai noteiktu antiaritmisku līdzekļu vienlaicīgu lietošanu. Ja rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk uzturoša terapija.

Pētījumā, kurš tika veikts ar pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*end-stage renal disease - ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze, aliskirēna dialīzes klīrenss bija zems (< 2% no perorālā klīrensa). Tāpēc dialīzes veikšana nav piemērota aliskirēna pārdozēšanas efekta ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: renīna inhibitoru (aliskirēns) kombinācijas ar diurētiskiem līdzekļiem (hidrohlortiazīds), ATĶ kods: C09XA52.

Primeo HCT apvienotas divas antihipertensīvas zāles, lai kontrolētu asinsspiedienu pacientiem ar esenciālu hipertensiju: aliskirēns pieder tiešas darbības renīna inhibitoru grupai, bet hidrohlortiazīds - tiazīdu diurētisko līdzekļu grupai. Šo vielu kombinācija ar savstarpēji papildinošu iedarbību nodrošina papildu antihipertensīvo darbību, samazinot asinsspiedienu izteiktāk nekā katra sastāvdaļa atsevišķi.

Aliskirēns

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams, aktīvs, nepēpīdu, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotenzinogēna pārvēršanos par angiotenzīnu I un samazinot angiotenzīna I un angiotenzīna II līmeņus. Citi līdzekļi, kas inhibē RAAS (angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori (AKEI) un angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50-80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem. Šobrīd iedarbības uz PRA klīniskā nozīme nav zināma.

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg lielu aliskirēna devu lietošana vienu reizi dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgu devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85-90% no maksimālās asinsspiedietu mazināšanās iedarbības. Asinsspiedietu mazināšā iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Ir pieejami kombinētas terapijas pētījumi, kad aliskirēns pievienots diurētiskajam līdzeklim hidrohlortiazīdam, kalcija kanālu blokatoram amlodipīnam un bēta adrenoreceptoru blokatoram atenololam. Minētās kombinācijas bija efektīvas un labi panesamas.

9 mēnešu nepietiekamas efektivitātes pētījumā, kurā piedalījās 901 gados vecāks pacients (≥ 65 gadiem) ar esenciālu sistolisku hipertensiju, ārstēšanas ar aliskirēnu efektivitāti un drošumu salīdzināja ar ārstēšanu ar ramiprilu. 36 nedēļu laikā pacienti saņēma aliskirēnu 150 mg vai 300 mg dienā, vai ramiprilu 5 mg vai 10 mg dienā, un viņiem bija iespēja saņemt papildus ārstēšanu - 12. nedēļā ar hidrohloriazīdu (12,5 mg vai 25 mg) un 22. nedēļā ar amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). 12 nedēļu laikā monoterapija ar aliskirēnu pazemināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 14,0/5,1 mmHg, salīdzinot ar 11,6/3,6 mmHg, lietojot ramiprilu. Izvēlētajā devu diapazonā netika pierādīts aliskirēna pārkums par ramiprilu. Gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena rādītāju atšķirības bija statistiski nozīmīgas. Abās ārstēšanas grupās panesamība bija līdzīga, tomēr par klepu biežāk ziņoja pacienti, kuri lietoja ramiprilu, salīdzinot pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu (14,2% vs. 4,4%). Pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu, visbiežāk novērotā blakusparādība bija caureja (6,6% vs. 5,0% pacientu, kuri lietoja ramiprilu).

8 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 754 gados vecāki (≥ 65 gadiem) un ļoti veci pacienti (30% ≥ 75 gadiem) ar hipertensiju, aliskirēna devu 75 mg, 150 mg un 300 mg lietošana izraisīja statistiski nozīmīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo grupu. Salīdzinot aliskirēna 300 mg devas lietošanu ar 150 mg devu, nekonstatēja papildus asinsspiedienu pazeminošu iedarbību. Visām trim devām bija laba panesamība gan gados vecāku, gan ļoti vecu pacientu grupā.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem nenovēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski airāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsitienu efektu.

36 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās 820 pacienti ar išēmisku kreisā kambara disfunkciju, aliskirēna lietošana papildus standarta terapijai, salīdzinot ar placebo, nesniedza ieguvumu attiecībā uz sirds kambara remodelēšanas novērtējumu, nosakot sirds kreisā kambara sistolisko beigu tilpumu.

Kombinētie kardiovaskulāra cēloņa izraisītas mirstības, hospitalizācijas sakarā ar sirds mazspēju, miokarda infarkta recidīva, insulta un pēkšņas nāves gadījumu skaita rādītāji aliskirēna un placebo grupās bija līdzīgi. Tomēr pacientiem, kuri saņēma aliskirēnu, salīdzinot ar placebo grupu, ievērojami biežāk attīstījās hiperkaliēmija, hipotensija un nieru darbības traucējumi.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā nejaušinātā pētījumā, kurā piedalījās 8 606 pacienti ar 2. tipa diabētu un hronisku nieru slimību (kritēriji proteīnūrija un/vai $GF\dot{A} < 60$ ml/min/1,73 m²) ar vai bez kardiovaskulāras slimības, tika pētīts kardiovaskulārais un/vai nieru darbības ieguvums pēc aliskirēna lietošanas. Lielākajai daļai pacientu sākumstāvoklī asinsspiediens tika adekvāti kontrolēts. Primārais pētījuma mērķis bija kompleksas kardiovaskulārās un ar nierēm saistītās komplikācijas noteikšana.

Šajā pētījumā aliskirēna 300 mg deva tika salīdzināta ar placebo, lietojot papildus standarta terapijai, kas sevī ietvēra vai nu ārstēšanu ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts, jo pētījuma dalībniekiem netika konstatēts ieguvums no aliskirēna lietošanas. Sākotnējie pētījuma rezultāti liecina par primārā pētījuma mērķa riska attiecību 1,09 par labu placebo (95% Ticamības intervāls: 0,97, 1,22, 2-pusējs $p=0,17$). Turklāt aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērots palielināts nevēlamo blakusparādību nieru komplikāciju (4,7% pret 3,3%), hiperkaliēmijas (36,9% pret 27,1%), hipotensijas (18,4% pret 14,6%) un insulta (2,7% pret 2,0%) biežums. Insultu bez letāla iznākuma skaita pieaugums bija lielāks pacientiem ar nieru mazspēju.

Hidrohlortiazīds

Tiazīdu diurētisko līdzekļu galvenā darbības vieta ir nieru distālie izlocītie kanāliņi. Ir pierādīts, ka nieru garozā atrodas augstas afinitātes receptori, kas kalpo kā primārā saistīšanās vieta tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem, nodrošinot to iedarbību un NaCl transporta inhibēšanu distālajos izlocītajos kanāliņos. Tiazīdu darbības mehānismu nodrošina Na^+Cl^- simporters, konkurējot uz Cl^- vietu un tādējādi ietekmējot elektrolītu atpakaļ uzsūkšanās mehānismus: tiešā veidā, pastiprinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā apjomā, un netieši, ar šīs diurētiskās darbības palīdzību mazinot plazmas tilpumu, kā sekas ir renīna aktivitātes palielināšanas plazmā, aldosterona sekrēcija un kālija zudums ar urīnu, kā arī kālija daudzuma samazināšanās plazmā.

Aliskirēns/hidrohlortiazīds

Klīniskajos pētījumos vairāk nekā 3 900 pacienti ar hipertensiju saņēma Sprimeo HCT vienu reizi dienā.

Pacientiem ar hipertensiju Sprimeo HCT lietošana vienu reizi dienā atkarībā no devas lieluma pazemināja sistolisko un diastolisko asinsspiedienu, un šis efekts saglabājās visā 24 stundu dozēšanas intervālā. Antihipertensīvā darbība lielākoties parādās 1 nedēļas laikā, un maksimālu efektu parasti novēro 4 nedēļu laikā. Asinsspiedienu pazeminošā darbība saglabājās arī ilgstošas ārstēšanas gadījumā, un tā nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un etniskās piederības. Šādas kombinācijas vienreizējas devas antihipertensīvā darbība saglabājās 24 stundas. Pārtraucot ārstēšanu ar aliskirēnu (aliskirēns bez papildu zālēm aliskirēna), asinsspiediena atgriešanās sākotnējā līmeni bija pakāpeniska (3-4 nedēļas), un "atsitiena efektu" nenovēroja.

Sprimeo HCT tika pētīts placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 2 762 pacienti ar hipertensiju, kuriem diastoliskais asinsspiediens bija ≥ 95 mm Hg un < 110 mm Hg (vidējā sākotnējā asinsspiediena vērtība 153,6/99,2 mm Hg). Šajā pētījumā Sprimeo HCT devā 150 mg/12,5 mg–300 mg/25 mg izraisīja no devas atkarīgu asinsspiediena (sistoliskā/diastoliskā) pazemināšanos attiecīgi par 17,6/11,9 mm Hg un 21,2/14,3 mm Hg; salīdzinājumam, placebo gadījumā šis rādītājs bija 7,5/6,9 mm Hg. Lietojot šādas kombinācijas, bija arī izteiktāks asinsspiediena pazeminājums, nekā bija iespējams panākt ar attiecīgajām aliskirēna un hidrohlortiazīda devām, lietojot šīs zāles atsevišķi. Aliskirēna un hidrohlortiazīda kombinācija neitralizēja hidrohlortiazīda izraisīto PRA pieaugumu.

Lietojot Sprimeo HCT pacientiem ar izteikti paaugstinātu asinsspiedienu (sistoliskais asinsspiediens ≥ 160 mm Hg un/vai diastoliskais asinsspiediens ≥ 100 mm Hg), ar devām no 150 mg/12,5 mg līdz 300 mg/25 mg, lietojot bez titrēšanas no monoterapijas, tika panākta būtiski labāk sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena kontrole ($< 140/90$ mm Hg), salīdzinot ar atbilstīgu monoterapiju. Šajā populācijā Sprimeo HCT devās no 150 mg/12,5 mg līdz 300 mg/25 mg izraisīja no devas atkarīgu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazeminājumu par 20,6/12,4 mm Hg līdz 24,8/14,5 mm Hg, kas bija būtiski labāks rādītājs, nekā bija iespējams panākt ar atbilstīgu monoterapiju. Kombinētās terapijas nekaitīgums bija līdzīgs kā atbilstīgajiem monoterapijas veidiem, neatkarīgi no hipertensijas smaguma pakāpes vai papildu kardiovaskulārā riska esamības. Ar kombinēto terapiju retāk novēroja hipotensiju un ar to saistītās nevēlamās blakusparādības, un gados vecākiem pacientiem tās neradās biežāk.

Pētījumā, kurā piedalījās 880 randomizācijai pakļauti pacienti, kuriem nebija vērojama atbilstīga atbildreakcija pret ārstēšanu ar aliskirēnu 300 mg devā, aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācija 300 mg/25 mg devā samazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 15,8/11,0 mm Hg, un šis samazinājums bija būtiski izteiktāks nekā ar aliskirēna 300 mg monoterapiju. Pētījumā, kurā piedalījās 722 randomizācijai pakļauti pacienti, kuriem nebija vērojama atbilstīga atbildreakcija pret ārstēšanu ar hidrohlortiazīdu 25 mg devā, aliskirēna/hidrohlortiazīda kombinācija 300 mg/25 mg devā samazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 16,78/10,7 mm Hg, un šis samazinājums bija būtiski izteiktāks nekā ar hidrohlortiazīda 25 mg monoterapiju.

Citā klīniskajā pētījumā Sprimeo HCT iedarbīgums un nekaitīgums tika novērtēts arī 489 pacientiem, kuri cieta no aptaukošanās un kam nebija vērojama atbildreakcija uz ārstēšanu ar hidrohlortiazīdu 25 mg devā (sākotnējais sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens 149,4/96,8 mm Hg). Šajā grūti ārstējamajā populācijā Sprimeo HCT pazemināja asinsspiedienu (sistolisko/diastolisko) par 15,8/11,9 mm Hg; salīdzinājumam, ar irbesartāna/hidrohlortiazīdu šis rādītājs bija 15,4/11,3 mm Hg, ar amlodipīnu/hidrohlortiazīdu - 13,6/10,3 mm Hg, bet ar hidrohlortiazīda monoterapiju - 8,6/7,9 mm Hg, savukārt nekaitīgums bija līdzīgs kā hidrohlortiazīda monoterapijai.

Pētījumā, kurā piedalījās 183 randomizācijai pakļauti pacienti ar smagu hipertensiju (vidējais diastoliskais asinsspiediens sēdus pozīcijā ≥ 105 un < 120 mm Hg), tika pierādīts, ka terapija ar aliskirēnu, pēc izvēles pievienojot 25 mg hidrohlortiazīda, asinsspiediena pazemināšanas nolūkā ir nekaitīga un iedarbīga.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Aliskirēns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 85% un AUC par 70%. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākumdevas lietošanas.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašu izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Metabolisms un eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (iekšķīgi lietojot radioaktīvi iezīmētu devu, ar izkārnījumiem izdalās 91%). Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4. Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/h.

Lineārā kinētika

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir nedaudz lielāks nekā proporcionāla devas palielināšana. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās ievadīšanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Mehānisms, kas atbildīgs par devu proporcionalitātes novirzēm, nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žultsceļu klīrensa piesātinājums.

Hidrohlortiazīds

Uzsūkšanās

Hidrohlortiazīda pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas strauji (T_{max} ir aptuveni 2 h). Vidējā AUC palielināšanās ir lineāra un terapeitiskā intervālā – proporcionāla devai.

Ēdiena ietekmei uz hidrohlortiazīda uzsūkšanos, ja tā vispar pastāv, ir maza klīniskā nozīme. Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīda absolūtā biopieejamība ir 70%.

Izkliede

Izklijes tilpums ir 4-8 l/kg. Cirkulējošais hidrohlortiazīds ir saistījies ar seruma olbaltumvielām (40-70%), galvenokārt ar seruma albumīnu. Hidrohlortiazīds arī uzkrājas eritrocītos, kur aptuveni 3 reizes pārsniedz koncentrāciju plazmā.

Metabolisms un eliminācija

Hidrohlortiazīds tiek pārsvarā izvadīts nemainītā formā. Terminālā eliminācijas fāzē hidrohlortiazīds tiek izvadīts no plazmas ar vidējo eliminācijas pusperiodu 6-15 h. Pēc atkārtotu devu lietošanas hidrohlortiazīda kinētika nemainās, un, lietojot vienu reizi dienā, akumulācija ir minimāla. Vairāk nekā 95% absorbētās hidrohlortiazīda devas tiek izvadīti nemainītā formā ar urīnu. Renālo klīrensu veido pasīva filtrācija un aktīva sekrēcija nierēs kanāliņā.

Aliskirēns/hidrohlortiazīds

Pēc Sprimeo HCT tablešu iekšķīgas lietošanas aliskirēna vidējā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 stundas laikā, bet hidrohlortiazīda - 2,5 stundu laikā.

Sprimeo HCT uzsūkšanās ātrums un apjoms ir pielīdzināms aliskirēna un hidrohlortiazīda biopieejamībai, lietojot šīs zāles atsevišķi monoterapijas veidā. Uztura ietekme uz Sprimeo HCT bija līdzīga kā atsevišķas monoterapijas gadījumā.

Pacientu raksturojums

Ir pierādīts, ka Sprimeo HCT ir efektīva, reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Pacientiem ar viegli izteiktu līdz mērenu aknu slimību aliskirēna farmakokinētika būtiski nemainās. Tādēļ pacientiem ar viegli izteiktiem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešams pielāgot sākumdevu. Nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, kuri ārstēti ar Sprimeo HCT. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacientiem ar vieglas līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 4.2 un 4.4). Nieru darbības traucējumu gadījumā hidrohlortiazīda vidējais maksimālais plazmas līmenis un AUC vērtības palielinās, un izdalīšanas ātrums ar urīnu samazinās. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota hidrohlortiazīda AUC palielināšanās 3 reizēs. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota AUC palielināšanās 8 reizēs. Sprimeo HCT ir kontrindicēts pacientiem ar anūriju vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) Sprimeo HCT lietošana kopā ar ARB vai ACEI ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Aliskirēna farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*), kuriem tiek veikta dialīze. Vienas perorālas aliskirēna 300 mg devas lietošana izraisīja pavisam nelielas izmaiņas aliskirēna farmakokinētikā (C_{\max} izmaiņas bija mazāk nekā 1,2 reizēs; AUC palielinājums bija līdz pat 1,6 reizēm) salīdzinājumā ar atbilstošiem veseliem indivīdiem. Hemodialīzes veikšanas laiks būtiski neizmainīja aliskirēna farmakokinētiku pacientiem ar *ESRD*. Tāpēc, ja aliskirēna lietošana pacientiem ar *ESRD*, kuriem tiek veikta dialīze, tiek uzskatīta par nepieciešamu, devu pielāgošana nav attaisnojama šiem pacientiem. Tomēr aliskirēna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

Gados vecākiem pacientiem Sprimeo HCT sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Ierobežoti dati liecina, ka hidrohlortiazīda sistēmiskais klīrenss gan veseliem gados vecākiem pacientiem, gan gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju ir mazāks nekā jauniem veseliem brīvprātīgajiem.

Dati par farmakokinētiku bērniem nav pieejami.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Aliskirēna pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību. 2 gadu pētījumā ar žurkām un 6 mēnešu pētījumā ar transgēnām pelēm aliskirēnam netika konstatēts kancerogenitātes potenciāls. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1 500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami. Aliskirēnam nekonstatēja nekādu mutagenitātes, embiofetālas toksicitātes vai teratogenitātes potenciālu. Netika ietekmēta žurku auglība, prenatālā attīstība vai postnatālā attīstība.

Preklīniskie novērtējumi, lai apstiprinātu hidrohlorťiazīda lietošanu cilvēkiem, ietvēra genotoksicitātes pārbaudes *in vitro* un reproduktīvās toksicitātes un kancerogenitātes pētījumus grauzējiem. Par hidrohlorťiazīdu ir pieejama plaša klīniskā informācija, kas norādīta nākamajās daļās.

2 un 13 nedēļu toksicitātes pētījumos konstatētās atrades bija līdzīgas iepriekš aliskirēna un hidrohlorťiazīda monoterapijā novērotajām atradēm. Netika konstatētas jaunas negaidītas atrades, kas būtu svarīgas attiecībā uz terapeitisku lietošanu cilvēkiem. 13 nedēļu toksicitātes pētījumā ar žurkām tika konstatēta virsnieru dziedzeru *zona glomerulosa* šūnu pastiprināta vakuolizācija. Šīs atrades tika konstatētas dzīvniekiem, kuri saņēma hidrohlorťiazīdu, bet nekonstatēja dzīvniekiem, kuri saņēma tikai aliskirēnu vai placebo. Nav pierādījumu, ka šo atradņu biežums varētu pieaugt lietojot aliskirēna/hidrohlorťiazīda zāļu kombinācijā, jo tās novēroja visiem dzīvniekiem tikai vieglā formā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons
Laktozes monohidrāts
Kviešu ciete
Povidons
Magnija stearāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Talks

Apvalks:

Talks
Hipromeloze
Makrogols
Titāna dioksīds (E 171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

24 mēneši.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PA/Alu/PVH – Alumīnija blisteri:

Iepakojumi, kas satur 7, 14, 28, 30, 50 vai 56 tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 90, 98 vai 280 tabletes.

PVH/polihlorotrifluoretilēna (PHTFE) – Alumīnija blisteri:

Iepakojumi, kas satur 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 vai 98 tabletes.

Iepakojumi (perforēti blisteri ar atsevišķām devām), kas satur ar 56 x 1 tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 280 tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi (perforēti blisteri ar atsevišķām devām), kas satur 98 x 1 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi vai stiprumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/061-080

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

23.06.2011

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā

<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

Zāles vairs nav reģistrētas

A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā, būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas 1.8.1. modulī.

Riskvadības plāns (RVP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances pasākumi, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši reģistrācijas 1.8.2. modulī apstiprinātajam RVP un jāveic atbilstoši RVP papildinājumi, saskaņojot ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP).

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Turklāt, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus,
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas.
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.
- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojami.

- **SAISTĪBAS VEIKT PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS**

RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Paredzētais beigu datums
Kad pieejami, RAĪ jāiesniedz pētījuma ALTITUDE aktīvās ārstēšanas fāzes gala rezultāti un pētījuma ziņojums.	31. jūlijs 2012
RAĪ jāiesniedz papildināts RVP, kurā atbilstoši aprakstīti visi drošuma riski, farmakovigilances aktivitātes un pasākumi, lai identificētu, raksturotu, novērstu vai samazinātu iespējamus riskus.	Mēneša laikā pēc Komisijas lēmuma

PIELIKUMS III
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM, KAS SATUR PVH/PHTFE BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/010	7 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/011	14 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/012	28 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/013	30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/014	50 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/015	56 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/016	56 apvalkotās tabletes (56x1; perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/683/017	90 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/018	98 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM, KAS SATUR PA/ALU/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (PVH/PHTFE VAI PA/ALU/PVH)

BLISTERI (KALENDĀRS) (PVH/PHTFE VAI PA/ALU/PVH)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes

Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX), KAS SATUR PVH/PHTFE BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
49 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/020	280 apvalkotās tabletes (20x14)
EU/1/11/683/019	98 apvalkotās tabletes (2x49; perforēti blisteri ar atsevišķām devām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX), KAS SATUR PA/ALU/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
30 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 3 kastītes, katrā 30 tabletes.
49 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX), KAS SATUR PVH/PHTFE BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

98 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.
280 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/019	98 apvalkotās tabletes (2x49; perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/683/020	280 apvalkotās tabletes (20x14)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX), KAS SATUR PA/ALU/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

98 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.
280 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
90 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 3 kastītes, katrā 30 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM, KAS SATUR PVH/PHTFE BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 150 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 25 mg hidrohlorortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/030	7 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/031	14 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/032	28 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/033	30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/034	50 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/035	56 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/036	56 apvalkotās tabletes (56x1; perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/683/037	90 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/038	98 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM, KAS SATUR PA/ALU/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 150 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 25 mg hidrohlorortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/021	7 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/022	14 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/023	28 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/024	30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/025	50 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/026	56 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (PVH/PHTFE VAI PA/ALU/PVH)

BLISTERI (KALENDĀRS) (PVH/PHTFE VAI PA/ALU/PVH)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 150 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX), KAS SATUR PVH/PHTFE BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 150 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 25 mg hidrohloriazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
49 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/040	280 apvalkotās tabletes (20x14)
EU/1/11/683/039	98 apvalkotās tabletes (2x49; perforēti blisteri ar atsevišķām devām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX), KAS SATUR PA/ALU/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 150 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 25 mg hidrohloriazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
30 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 3 kastītes, katrā 30 tabletes.
49 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/029	280 apvalkotās tabletes (20x14)
EU/1/11/683/027	90 apvalkotās tabletes (3x30)
EU/1/11/683/028	98 apvalkotās tabletes (2x49)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX), KAS SATUR PVH/PHTFE BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 150 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 25 mg hidrohloriazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

98 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.
280 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/039	98 apvalkotās tabletes (2x49; perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/683/040	280 apvalkotās tabletes (20x14)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX), KAS SATUR PA/ALU/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 150 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 25 mg hidrohloriazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

98 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.
280 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
90 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 3 kastītes, katrā 30 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/028	98 apvalkotās tabletes (2x49)
EU/1/11/683/029	280 apvalkotās tabletes (20x14)
EU/1/11/683/027	90 apvalkotās tabletes (3x30)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM, KAS SATUR PVH/PHTFE BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/050	7 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/051	14 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/052	28 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/053	30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/054	50 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/055	56 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/056	56 apvalkotās tabletes (56x1; perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/683/057	90 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/058	98 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM, KAS SATUR PA/ALU/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/041	7 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/042	14 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/043	28 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/044	30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/045	50 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/046	56 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (PVH/PHTFE VAI PA/ALU/PVH)

BLISTERI (KALENDĀRS) (PVH/PHTFE VAI PA/ALU/PVH)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes

Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX), KAS SATUR PVH/PHTFE BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
49 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/060	280 apvalkotās tabletes (20x14)
EU/1/11/683/059	98 apvalkotās tabletes (2x49; perforēti blisteri ar atsevišķām devām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX), KAS SATUR PA/ALU/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
30 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 3 kastītes, katrā 30 tabletes.
49 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/049	280 apvalkotās tabletes (20x14)
EU/1/11/683/047	90 apvalkotās tabletes (3x30)
EU/1/11/683/048	98 apvalkotās tabletes (2x49)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX), KAS SATUR PVH/PHTFE BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

98 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.
280 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/059	98 apvalkotās tabletes (2x49; perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/683/060	280 apvalkotās tabletes (20x14)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX), KAS SATUR PA/ALU/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

98 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.
280 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
90 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 3 kastītes, katrā 30 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/048	98 apvalkotās tabletes (2x49)
EU/1/11/683/049	280 apvalkotās tabletes (20x14)
EU/1/11/683/047	90 apvalkotās tabletes (3x30)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM, KAS SATUR PVH/PHTFE BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spriemo HCT 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 25 mg hidrohlorortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/070	7 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/071	14 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/072	28 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/073	30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/074	50 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/075	56 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/076	56 apvalkotās tabletes (56x1; perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/683/077	90 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/078	98 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM, KAS SATUR PA/ALU/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 25 mg hidrohlorortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/061	7 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/062	14 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/063	28 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/064	30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/065	50 apvalkotās tabletes
EU/1/11/683/066	56 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (PVH/PHTFE VAI PA/ALU/PVH)

BLISTERI (KALENDĀRS) (PVH/PHTFE VAI PA/ALU/PVH)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX), KAS SATUR PVH/PHTFE BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 25 mg hidrohloriazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
49 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/080	280 apvalkotās tabletes (20x14)
EU/1/11/683/079	98 apvalkotās tabletes (2x49; perforēti blisteri ar atsevišķām devām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX), KAS SATUR PA/ALU/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 25 mg hidrohloriazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
30 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 3 kastītes, katrā 30 tabletes.
49 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/069	280 apvalkotās tabletes (20x14)
EU/1/11/683/067	90 apvalkotās tabletes (3x30)
EU/1/11/683/068	98 apvalkotās tabletes (2x49)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX), KAS SATUR PVH/PHTFE BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 25 mg hidrohloriazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

98 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.
280 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/079	98 apvalkotās tabletes (2x49; perforēti blisteri ar atsevišķām devām)
EU/1/11/683/080	280 apvalkotās tabletes (20x14)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX), KAS SATUR PA/ALU/PVH BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Primeo HCT 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā) un 25 mg hidrohloriazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kviešu cieti.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

98 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 kastītes, katrā 49 tabletes.
280 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 20 kastītes, katrā 14 tabletes.
90 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 3 kastītes, katrā 30 tabletes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/683/068	98 apvalkotās tabletes (2x49)
EU/1/11/683/069	280 apvalkotās tabletes (20x14)
EU/1/11/683/067	90 apvalkotās tabletes (3x30)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes

Primeo HCT 150 mg/25 mg apvalkotās tabletes

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes

Primeo HCT 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Primeo HCT un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Primeo HCT lietošanas
3. Kā lietot Primeo HCT
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Primeo HCT
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR PRIMEO HCT UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Primeo HCT tablete satur divas aktīvās vielas, ko sauc par aliskirēnu un hidrohlortiazīdu. Abas minētās vielas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu (hipertensiju).

Aliskirēns ir viela, kas pieder jaunai zāļu grupai, ko sauc par renīna inhibitoriem. Tie samazina organisma izdalītā angiotenzīna II daudzumu. Angiotenzīns II izraisa asinsvadu sašaurināšanos, kas paaugstina asinsspiedienu. Angiotenzīna II daudzuma samazināšana ļauj asinsvadiem atslābt, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.

Hidrohlortiazīds pieder zāļu grupai, ko sauc par tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem. Hidrohlortiazīds pastiprina urīna izdalīšanos, kas arī pazemina asinsspiedienu.

Paaugstināts asinsspiediens palielina sirds un artēriju slodzi. Ja tas turpinās ilgāku laiku, var tikt bojāti smadzeņu, sirds un nieru asinsvadi un attīstīties insults, sirds mazspēja, miokarda infarkts vai nieru mazspēja. Asinsspiediena samazināšana līdz normālam līmenim mazina šo traucējumu attīstības risku.

Primeo HCT izmanto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

2. PIRMS SPRIMEO HCT LIETOŠANAS

Nelietojiet Sprimeo HCT šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret aliskirēnu vai hidrohloriazīdu, sulfonamīda atvasinājumiem (zāles, ko lieto krūškurvja vai urīnceļu infekciju ārstēšanai) vai kādu citu Sprimeo HCT sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, nelietojiet Sprimeo HCT un konsultējieties ar ārstu.
- ja Jums kādreiz bijušas sekojošas angioneirotiskās tūska formas (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums):
 - angioneirotiskā tūska pēc aliskirēna lietošanas;
 - iedzimtā angioneirotiskā tūska;
 - angioneirotiskā tūska bez jebkāda zināma iemesla.
- ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus. (Grūtniecības sākumā no Sprimeo HCT lietošanas labāk izvairīties – skatīt apakšpunktu "Grūtniecība")
- ja Jums rit trešais līdz devītais grūtniecības mēnesis.
- ja Jums ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi.
- ja Jums neveidojas urīns (anūrija).
- ja, neraugoties uz ārstēšanu, kālija vai nātrija līmenis Jūsu asinīs ir zemāks nekā normāli.
- ja, neraugoties uz ārstēšanu, kalcija līmenis Jūsu asinīs ir augstāks nekā normāli.
- ja Jums ir podagra (urīnskābes kristāli locītavās).
- ja lietojat ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā), itrakonazolu (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai) vai hinidīnu (zāles, ko lieto, lai uzlabotu sirdsdarbības ritmu).
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiekat ārstēti ar kādām no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,vai
 - „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, nelietojiet Sprimeo HCT un konsultējieties ar ārstu.

Īpaša piesardzība, lietojot Sprimeo HCT, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts rūpīgi apsvērs, vai Sprimeo HCT Jums ir piemērots, un rūpīgi Jūs uzraudzīs.
- ja Jums ir pārstādīta niere.
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi.
- ja Jums ir sirds funkciju traucējumi.
- ja Jums attīstās angioneirotiskā tūska (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums); ja tas notiek, pārtrauciet Sprimeo HCT lietošanu un sazinieties ar savu ārstu.
- ja Jums ir cukura diabēts (augsts cukura līmenis Jūsu asinīs).
- ja Jums ir augsts holesterīna vai triglicerīdu līmenis asinīs.
- ja Jūs slimojat ar slimību, ko sauc par sarkano vilkēdi (to dēvē arī par vilkēdi vai SLE).
- ja Jūs slimojat ar alerģiju vai astmu.
- ja Jūs lietojat kādas no šo grupu zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem”, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu utt.,vai
 - „angiotenzīna II receptoru blokatoriem”, piemēram, valsartānu, telmisartānu, irbesartānu utt.,
- ja Jums noteikta diēta ar zemu sāls saturu.

- ja Jums ir tādas pazīmes un simptomi kā patoloģiskas slāpes, sausuma sajūta mutē, vispārējs nespēks, miegainība, sāpes muskuļos vai krampji, slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība, kas var liecināt par pārmērīgi stipru hidrohlortiazīda (Sprimeo HCT sastāvdaļa) iedarbību.
- ja pēc saules iedarbības Jums rodas ādas reakcija, piemēram, izsitumi.
- ja Jums pasliktinās redze vai rodas sāpes acīs. Iepriekšminētos simptomus var izraisīt paaugstināts acs spiediens un tie var attīstīties dažu stundu līdz nedēļu laikā pēc Sprimeo HCT lietošanas. Ja netiek veikta šo simptomu ārstēšana, tas var izraisīt pastāvīgu redzes zudumu.

Konsultējieties ar ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums.

Ja Jūs esat grūtniece (vai Jums varētu būt iestājusies grūtniecība), pastāstiet par to savam ārstam. Sprimeo HCT nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt apakšpunktu "Grūtniecība").

Sprimeo HCT nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Ir ļoti svarīgi izstāstīt ārstam, ja lietojat šādas zāles:

- litiju (zāles, ko lieto dažu depresijas veidu ārstēšanai);
- zāles vai līdzekļus, kas palielina kālija daudzumu asinīs. Tiem pieskaita kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kāliju saturošu sāls aizstājējus, kāliju saudzējošas zāles un heparīnu;
- zāles, kas var samazināt kālija daudzumu asinīs, piemēram, diurētiskus līdzekļus (urīndzenošas tabletes), kortikosteroīdus, caurejas līdzekļus, karbenoksolonu, amfotericīnu vai penicilīnu G;
- zāles, kas var izraisīt "torsades de pointes" (neregulāra sirds darbība), piemēram, antiaritmiskus līdzekļus (zāles sirds slimību ārstēšanai) un dažus antipsihotiskus līdzekļus;
- zāles, kas var samazināt nātrija daudzumu asinīs, piemēram, antidepresantus, antipsihotiskus līdzekļus, pretepilepsijas līdzekļus (karbamazepīnu);
- pretsāpju līdzekļus, piemēram, nesteroīdus pretiekaisuma līdzekļus (NPL), arī selektīvus ciklooksigenāzes 2 inhibitorus (COX – 2 inhibitorus);
- zāles asinsspiediena pazemināšanai, arī metildopu;
- zāles asinsspiediena paaugstināšanai, tādas kā noradrenālīns vai adrenalīns;
- digoksīnu vai citus sirds glikozīdus (zāles sirds slimību ārstēšanai);
- D vitamīnu un kalcija sāļus;
- zāles cukura diabēta ārstēšanai (perorālus līdzekļus, piemēram, metformīnu, vai insulīnus);
- zāles, kuras var paaugstināt cukura līmeni asinīs, piemēram, beta blokatorus un diazoksīdus;
- antiholīnērgiskus līdzekļus (zāles, ko lieto dažādu traucējumu, piemēram, kuņģa-zarnu trakta spazmu, urīnpūšļa spazmu, astmas, šūpes slimības, muskuļu spazmu, Parkinsona slimības ārstēšanai, kā arī par palīglīdzekli anestēzijas panākšanai);
- amantadīns (zāles Parkinsona slimības ārstēšanai, kas izmanto arī noteiktu vīrusu izraisītu slimību profilaksei vai ārstēšanai);
- kolestiramīnu, kolestipolu vai citus sveķus (savienojumus, ko lieto galvenokārt paaugstināta lipīdu līmeņa ārstēšanai asinīs);
- citotoksiskas zāles (lieto vēža ārstēšanai) tādas kā metotreksāts vai ciklofosfamīds;
- muskuļu relaksantus (zāles, kuras izmanto muskuļu atslabšanai operācijas laikā);
- alkoholu, miega līdzekļus un anestēzijas līdzekļus (zāles, kas ļauj pacientiem veikt ķirurģiskas operācijas un citas procedūras);
- jodu saturošas kontrastvielas (vielas, kas tiek izmantotas izmeklējumos attēlu iegūšanai);
- zāles artrīta ārstēšanai.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- furosemīdu - zāles, kas pieder diurētisko līdzekļu grupai jeb t.s. urīndzenošiem līdzekļiem, ko Jums lieto urīna daudzuma palielināšanai;
- dažas zāles, ko izmanto infekciju ārstēšanai, piemēram, ketokonazolu;
- verapamilu – zāles, ko lieto, lai samazinātu asinsspiedienu, koriģētu sirdsdarbības ritmu vai ārstētu stenokardiju.

Sprimeo HCT lietošana kopā ar uzturu

Sprimeo HCT ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot Sprimeo HCT kopā ar greipfrūtu sulu.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece (vai Jums varētu būt iestājusies grūtniecība), pastāstiet par to savam ārstam. Parasti Jūsu ārsts Jums ieteiks pārtraukt Sprimeo HCT lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, un ieteiks Jums Sprimeo HCT vietā lietot citas zāles. Sprimeo HCT nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un to nedrīkst lietot, ja grūtniecība ilgst vairāk nekā 3 mēnešus, jo lietošana pēc grūtniecības trešā mēneša var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam.

Zīdīšana

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties uzsākt barošanu ar krūti. Sprimeo HCT nav ieteicams mātēm, kuras baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tāpat kā daudzas citas zāles augsta asinsspiediena ārstēšanai, šīs zāles var izraisīt reiboni. Ja Jums attīstās šis simptoms, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Sprimeo HCT sastāvdaļām

Sprimeo HCT satur laktozi (piena cukuru). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Sprimeo HCT satur kviešu cieti. Piemērots cilvēkiem ar celiakiju. Nevajadzētu lietot pacientiem ar kviešu alerģiju (atšķirīgu no celiakijas).

3. KĀ LIETOT SPRIMEO HCT

Vienmēr lietojiet Sprimeo HCT tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Sprimeo HCT ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Norijiet tableti veselu, uzdzerot nelielu ūdeni. Sprimeo HCT ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot Sprimeo HCT kopā ar greipfrūtu sulu. Ārstēšanas laikā Jūsu ārsts var pielāgot zāļu devu atkarībā no asinsspiediena izmaiņām.

Sprimeo HCT var būt parakstīts Jums, ja iepriekšējā ārstēšana nedeva pietiekamu asinsspiediena pazeminājumu. Tādā gadījumā ārsts pastāstīs Jums, kā pāriet no šīs terapijas uz Sprimeo HCT.

Ja esat lietojis Sprimeo HCT vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši lietojis pārāk daudz Sprimeo HCT tablešu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Sprimeo HCT

Ja esat aizmirsis vienu lietot vienu šī medikamenta devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Ja tuvojās nākamās devas lietošanas laiks, Jums vienkārši jālieto nākamā deva ierastajā laikā. **Nelietojiet** dubultu devu (divas tabletes uzreiz), lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, arī tad, ja Jūsu pašsajūta ir laba (ja vien ārsts nav norādījis savādāk). Cilvēki, kuriem ir paaugstināts asinsspiediens, bieži nepamana nekādas pazīmes. Daudzi var justies pietiekami labi. Tādēļ ir ļoti svarīgi, lai Jūs lietotu savas zāles tieši tā, kā Jums to norādījis ārsts, lai gūtu labākos rezultātus un samazinātu blakusparādību risku. Apmeklējiet plānotās ārsta vizītes arī tad, ja jūtaties labi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Sprimeo HCT var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām pastāstīt ārstam vai farmaceitam. Jums var būt nepieciešams pārtraukt Sprimeo HCT lietošanu.

Klīniskajos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar Sprimeo HCT, tika ziņots par šādām nevēlamajām blakusparādībām.

Bieži (novēro mazāk nekā 1 no 10 pacientiem):

- caureja.

Tāpat kā jebkurai divu aktīvo vielu kombinācijai, nevar izslēgt blakusparādības, kas saistītas katru atsevišķo sastāvdaļu.

Aliskirēns:

Bieži (novēro mazāk nekā 1 no 10 pacientiem):

- caureja;
- sāpes locītavās (artrālģija);
- augsts kālija līmenis asinīs;
- reibonis.

Retāk (novēro mazāk nekā 1 no 100 pacientiem):

- ādas izsitumi (šie simptomi var liecināt par alerģiskām reakcijām vai angioneirotisko tūsku – skatīt zemāk “Reti” sastopamas blakusparādības);
- nieru darbības traucējumi, tai skaitā akūta nieru mazspēja (ievērojami mazināta urīna izdalīšanās);
- roku, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- smagas ādas reakcijas (toksiska epidermāla nekrolīze un/vai reakcijas mutes dobuma gļotādā - sarkana ādas krāsa, čūlu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis);
- zems asinsspiediens.

Reti (novēro mazāk nekā 1 no 1 000 pacientiem):

- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas un angioneirotiskā tūska (kuras simptomi var būt apgrūtināta elpošana vai rīšana, izsitumi, nieze, nātrene vai sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums, reibonis);
- kreatinīna koncentrācijas asinīs paaugstināšanās.

Hidrohlortiazīds:

Ļoti bieži (novēro vairāk nekā 1 no 10 pacientiem):

- zems kālija līmenis asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs.

Bieži (novēro mazāk nekā 1 no 10 pacientiem):

- augsts urīnskābes līmenis asinīs;
- zems magnija līmenis asinīs;
- zems nātrija līmenis asinīs;
- reibonis, ģībonis, piecēloties kājās;
- samazināta ēstgriba;
- slikta dūša un vemšana;
- niezoši izsitumi un cita veida izsitumi;
- nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju.

Reti (novēro mazāk nekā 1 no 1 000 pacientiem):

- mazs trombocītu skaits asinīs (dažkārt ar asiņošanu vai asinsizplūdumu veidošanos zem ādas);
- augsts kalcija līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās;
- nomākts garastāvoklis (depresija);
- miega traucējumi;
- reibonis;
- galvassāpes;
- nejutība vai tirpšana;
- redzes traucējumi;
- neregulāra sirdsdarbība;
- diskomforta sajūta vēderā;
- aizcietējums;
- caureja;
- aknu darbības traucējumi, kas var rasties kopā ar ādas un acu dzelti;
- pastiprināta ādas jutība pret saules iedarbību;
- cukurs urīnā.

Ļoti reti (novēro mazāk nekā 1 no 10 000 pacientiem):

- drudzis, sausums mutē vai čūlas mutes dobumā, biežākas infekcijas (asinīs nav leukocītu vai to ir ļoti maz);
- bāla āda, nogurums, elpas trūkums, tumšas krāsas urīns (hemolītiskā anēmija);
- izsitumi, nieze, nātrene, elpošanas vai rīšanas grūtības, reibonis (paaugstinātas jutības reakcijas);
- apjukums, nogurums, muskuļu raustīšanās un spazmas, paātrināta elpošana (hipohloriēmiska alkaloze);
- elpošanas grūtības ar drudzi, klepus, krākšana, elpas trūkums (respiratorais distress, tai skaitā pneimoniīts un plaušu tūska);
- stipras sāpes vēdera augšdaļā (pankreatīts);
- izsitumi uz sejas, locītavu sāpes, muskuļu slimības, drudzis (sarkanā vilkēde);
- asinsvadu iekaisums ar šādiem simptomiem – izsitumi, purpursarkani plankumi, drudzis (vaskulīts);
- smagas ādas slimības, kas izraisa izsitumus, ādas apsārtums, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutes dobumā, ādas lobīšanās, drudzis (toksiska epidermāla nekrolīze).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- vājums;
- asinsizplūdumi un biežas infekcijas (aplastiskā anēmija);
- redzes pasliktināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (iespējamās akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmes);
- smaga ādas slimība, kura izraisa izsitumus, sarkanu ādu, pūšļu veidošanos uz lūpām, acīm vai mutes dobumā, ādas lobīšanos, drudzi (*Erythema multiforme*);
- muskuļu spazmas;
- stipri samazināts urīna daudzums (iespējami nieru darbības traucējumi vai nieru mazspējas pazīmes), vājums (astēnija);
- drudzis.

5. KĀ UZGLABĀT SPRIMEO HCT

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Sprimeo HCT pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Sprimeo HCT satur

- Katra Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda. Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, laktozes monohidrāts, kviešu ciete, povidons, magnija stearāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, talks, hipromeloze, makrogols, titāna dioksīds (E 171).
- Katra Sprimeo HCT 150 mg/25 mg apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā) un 25 mg hidrohlortiazīda. Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, laktozes monohidrāts, kviešu ciete, povidons, magnija stearāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, talks, hipromeloze, makrogols, titāna dioksīds (E 171), sarkanais dzelzs oksīds (E 172), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172).
- Katra Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā) un 12,5 mg hidrohlortiazīda. Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, laktozes monohidrāts, kviešu ciete, povidons, magnija stearāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, talks, hipromeloze, makrogols, titāna dioksīds (E 171), sarkanais dzelzs oksīds (E 172), melnais dzelzs oksīds (E 172).
- Katra Sprimeo HCT 300 mg/25 mg apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta veidā) un 25 mg hidrohlortiazīda. Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, laktozes monohidrāts, kviešu ciete, povidons, magnija stearāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, talks, hipromeloze, makrogols, titāna dioksīds (E 171), sarkanais dzelzs oksīds (E 172), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172).

Sprimeo HCT ārējais izskats un iepakojums

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir baltas, ovālas apvalkotās tabletes, ar uzdrukātu "LCP" uz vienas puses un "NVR" uz otras puses.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir bāldzeltenas, ovālas apvalkotās tabletes, ar uzdrukātu "CLL" uz vienas puses un "NVR" uz otras puses.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir violetas, ovālas apvalkotās tabletes, ar uzdrukātu "CVP" uz vienas puses un "NVR" uz otras puses.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir gaiši dzeltenas, ovālas apvalkotās tabletes, ar uzdrukātu "CVV" uz vienas puses un "NVR" uz otras puses.

Sprimeo HCT ir pieejams iepakojumos pa 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 vai 98 tabletēm.

Iepakojumi, kas satur 90 (3x30), 98 (2x49) vai 280 (20x14) tabletes ir vairāku kastīšu iepakojumi.

Visi iepakojuma lielumi vai stiprumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Lielbritānija

Ražotājs

Novartis Farma S.p.A.

Via Provinciale Schito 131

I-80058 Torre Annunziata/NA

Itālija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH

Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.

Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma

Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS

Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>