

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze: Każda tabletką zawiera 25 mg laktozy jednowodnej oraz 24,5 skrobi pszenicznej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Biała, obustronnie wypukła, owalna tabletką powlekana z nadrukiem „LCI” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego u osób dorosłych.

Produkt Sprimeo HCT jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane aliskirenem lub hydrochlorotiazydem stosowanymi w monoterapii.

Sprimeo HCT można również zastosować zamiast dwóch osobnych leków u pacjentów, których ciśnienie krwi jest wystarczająco kontrolowane aliskirenem oraz hydrochlorotiazydem, stosowanymi jednocześnie w takich samych dawkach jak w leku złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka produktu Sprimeo HCT wynosi jedną tabletkę raz na dobę. Sprimeo HCT należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy spożywać soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Sprimeo HCT.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie widoczne w ciągu 1 tygodnia leczenia, a maksymalny efekt leczenia obserwuje się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni.

Dawkowanie u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane aliskirenem lub hydrochlorotiazydem stosowanymi w monoterapii

Przed zmianą na lek złożony o ustalonej dawce, zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego z dwóch składników. O ile jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na lek złożony o ustalonej dawce.

Produkt Sprimeo HCT 150 mg /12,5 mg można podawać pacjentom, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą aliskirenu 150 mg lub hydrochlorotiazydu 12,5 mg w monoterapii.

Jeśli po upływie 2-4 tygodni leczenia nie uzyska się kontroli ciśnienia tętniczego krwi, dawkę produktu Sprimeo HCT można zwiększyć do dawki maksymalnej wynoszącej 300 mg/25 mg na dobę. Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb danego pacjenta i jego odpowiedzi na leczenie.

Dawkowanie w leczeniu zastępczym

Dla wygody, u pacjentów otrzymujących aliskiren i hydrochlorotiazyd w postaci oddzielnych tabletek można zastosować leczenie produktem złożonym Sprimeo HCT zawierającym tę samą dawkę każdego z tych składników.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazidu, stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Równoczesne stosowanie produktu Sprimeo HCT z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana dawka początkowa aliskirenu wynosi 150 mg. U większości pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano istotnego klinicznie dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zwiększeniu dawki do 300 mg.

Dzieci i młodzież

Produkt Sprimeo HCT nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1), lub na inne substancje będące pochodnymi sulfonamidów.
- Obrzęk naczynioruchowy po aliskirenie w wywiadzie.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Bezmocz.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Równoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną i itrakonazolem, dwoma bardzo silnie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), oraz innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (np. chinidyną) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- Równoczesne stosowanie aliskirenu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

U osób podatnych, szczególnie jeśli stosowały łącznie produkty lecznicze wpływające na ten układ, zgłaszano niedociśnienie, omdlenie, udar, hiperkaliemię oraz zmiany w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w efekcie połączenia aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB).

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z ARB lub inhibitorami ACE jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3).

Niewydolność serca

U pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca (klasy III lub IV wg NYHA – ang. New York Heart Association) należy zachować ostrożność stosując aliskiren. U pacjentów z niewydolnością serca należy zachować ostrożność stosując produkt Sprimeo HCT ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Obrzęk naczynioruchowy

Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, u pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny) (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia aliskirenem (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować ostrożność zalecając aliskiren pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz należy ich uważnie monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8), a w szczególności na początku leczenia.

W razie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, należy natychmiast przerwać stosowanie leku i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zachowania drożności dróg oddechowych.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów z niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, takich jak otrzymujący duże dawki leków moczopędnych, po rozpoczęciu leczenia produktem Sprimeo HCT może wystąpić objawowe niedociśnienie. Sprimeo HCT można stosować jedynie po wyrównaniu wcześniej występującego niedoboru sodu i (lub) niedoboru płynów.

Zaburzenie równowagi elektrolitowej

Stosowanie produktu Sprimeo HCT można rozpocząć dopiero po wyrównaniu hipokaliemii i jakiegokolwiek występującej równocześnie hipomagnezdem. Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hipokaliemii lub nasilić wcześniej występującą hipokaliemię. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami, którym towarzyszy zwiększona utrata potasu, na przykład w przypadku nefropatii z utratą soli lub przednerkowym (kardiogennym) upośledzeniem czynności nerek. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazidu rozwinie się hipokaliemia, należy przerwać stosowanie produktu Sprimeo HCT do czasu uzyskania stabilnej równowagi potasowej. Pomimo tego, że hipokaliemia może być spowodowana przyjmowaniem tiazydowych leków moczopędnych, równoczesne przyjmowanie aliskirenu może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną lekami moczopędnymi. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów poddawanych szybkiej diurezie, pacjentów przyjmujących nieodpowiednią ilość elektrolitów z pożywieniem oraz u pacjentów równocześnie leczonych kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Odwrotnie, po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów stosujących aliskiren. Zmianę tę może nasilać równoczesne stosowanie innych środków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub ARB jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.5 i 4.8).

Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej lub nasilić wcześniej występującą hiponatremię. Obserwowano hiponatremię, której towarzyszyły objawy neurologiczne (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Stosowanie hydrochlorotiazidu można rozpocząć dopiero po wyrównaniu występującej wcześniej hiponatremii. Jeśli podczas stosowania produktu Sprimeo HCT rozwinie się ciężka lub nagła hiponatremia, należy przerwać jego stosowanie do czasu normalizacji stężenia sodu we krwi.

Nie istnieją dane świadczące o tym, że przyjmowanie produktu Sprimeo HCT mogłoby zmniejszyć lub chronić przed hiponatremią wywołaną lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest zwykle niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy okresowo monitorować celem wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej, szczególnie potasu, sodu i magnezu.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Sprimeo HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Sprimeo HCT wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie z moczem magnezu, co może spowodować hipomagnezdem (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki

Tiazydowe leki moczopędne mogą przyspieszać wystąpienie azotemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Podczas stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowo monitorować stężenie elektrolitów w surowicy krwi, w tym potasu, kreatyniny oraz kwasu moczowego. Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub bezmoczem (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR jest ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów we wczesnym okresie po przeszczepie nerki.

Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, należy zachować ostrożność stosując aliskiren u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. wskutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby, cukrzyca lub choroby nerek. Równoczesne stosowanie aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność stosując tiazydy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany w równowadze płynów i elektrolitów mogą spowodować gwałtowne wystąpienie śpiączki wątrobowej. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt Sprimeo HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Umiarkowane inhibitory P-gp

Jednoczesne stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg z ketokonazolem w dawce 200 mg lub werapamilem w dawce 240 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z umiarkowanymi inhibitorami P-gp, takimi jak ketokonazol lub werapamil (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu komory lewej

Podobnie, jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, bądź kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Zwężenie tętnicy nerkowej i nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Nie istnieją dane z kontrolowanych badań klinicznych dotyczące stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej nerki. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie leku.

Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego toczenia rumieniowatego pod wpływem tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu.

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów chorych na cukrzycę może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych. Równoczesne stosowanie produktu Sprimeo HCT z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Sprimeo HCT jest przeciwwskazane w przypadku występowania objawowej hiperurykemii (patrz punkt 4.3). Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi ze względu na zmniejszony klirens kwasu moczowego, oraz powodować lub nasilać hiperurykemię, jak również prowadzić do wystąpienia dny moczanowej u podatnych pacjentów.

Tiazidy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą powodować okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Sprimeo HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Sprimeo HCT wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia produktem Sprimeo HCT wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii lekiem moczopędnym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

Jaskra ostra zamykającego się kąta

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, kojarzono z reakcją idiosynkratyczną powodującą ostrą przemijającą miopię oraz jaskrę ostrą zamykającego się kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu godzin do tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona jaskra ostra zamykającego się kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania hydrochlorotiazydu tak szybko jak to tylko jest możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane należy rozważyć szybkie leczenie lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu jaskry ostrej zamykającego się kąta może należeć alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Ogólne

W przypadku wystąpienia ciężkiej i uporczywej biegunki, należy przerwać stosowanie produktu Sprimeo HCT.

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą niedokrwioną lub zaburzeniami ukrwienia ośrodkowego układu nerwowego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd, reakcje te występują jednak częściej u pacjentów z alergią lub astmą.

Substancje pomocnicze

Produkt Sprimeo HCT zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt Sprimeo HCT zawiera skrobię pszeniczną. Lek jest odpowiedni dla osób z chorobą trzewną (celiaką). Leku nie powinni stosować pacjenci z alergią na pszenicę (inną niż choroba trzewna).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu Sprimeo HCT

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy: Działanie aliskirenu oszczędzające potas zmniejsza utratę potasu wywołaną przez hydrochlorotiazyd. Jednakże, przypuszcza się, że wpływ hydrochlorotiazidu na stężenie potasu w surowicy krwi może być wzmożony przez inne leki powodujące utratę potasu oraz hipokaliemię (np. inne leki moczopędne powodujące zwiększone wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G, pochodne kwasu salicylowego). Odwrotnie, równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi: W przypadku jednoczesnego stosowania produktu Sprimeo HCT z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartymiczne zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory COX-2), kwas acetylosalicylowy i nieselektywne NLPZ: Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. NLPZ mogą również osłabiać działanie moczopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazidu.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu i hydrochlorotiazidu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Sprimeo HCT z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe: Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Sprimeo HCT może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Dodatkowe informacje o interakcjach aliskirenu

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Produkty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych dotyczących aliskirenu to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, fenofibrat, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu, digoksyna, metformina, amlodypina, atorwastatyna, cymetydyna i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji. Dlatego też, nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu oraz ww. równolegle podawanych leków.

Interakcje z glikoproteiną P: W badaniach przedklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. efflux system) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią. Ryfampicyna, która jest induktorem glikoproteiny P, w badaniu klinicznym zmniejszyła dostępność biologiczną aliskirenu o ok. 50%. Inne induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem, wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyty różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkankach do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

Silne inhibitory P-gp: W badaniu interakcji po podaniu dawki pojedynczej z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cyklosporyna w dawkach wynoszących 200 mg oraz 600 mg zwiększa wartość C_{max} aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Wzrost ten może być większy w przypadku większych dawek aliskirenu. U zdrowych ochotników, itrakonazol w dawce 100 mg zwiększa wartość AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 150 mg odpowiednio 6,5-krotnie oraz 5,8-krotnie. Dlatego, jednoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Umiarkowane inhibitory P-gp: Jednoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg lub werapamilu w dawce 240 mg z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu lub werapamilu będzie mieścić się w granicach wartości osiąganych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. W badaniach przedklinicznych wskazano, że jednoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem, werapamilem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

Substraty lub słabe inhibitory P-gp: Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, amlodypiną ani cymetydyną. Wartości AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg.

Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP): Badania przedkliniczne wskazują, że aliskiren może być substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania mogą wystąpić interakcje pomiędzy lekami hamującymi OATP i aliskirenem (patrz interakcje z Sokiem grejpfrutowym).

Sok grejpfrutowy: Podawanie soku grejpfrutowego z aliskirenem powodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{\max} aliskirenu. Jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 61%, a jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 300 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 38%. Zmniejszenie to jest prawdopodobnie spowodowane hamowaniem przez sok grejpfrutowy polipeptydów transportujących aniony organiczne, które wychwytyją aliskiren w przewodzie pokarmowym. Dlatego, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, nie należy spożywać soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Sprimeo HCT.

Furosemid: Gdy aliskiren podawano jednocześnie z furosemidem, wartości AUC i C_{\max} furosemidu zmniejszyły się odpowiednio o 28% i 49%. Dlatego, aby uniknąć potencjalnego zmniejszenia korzyści z leczenia z powodu gromadzenia płynów, zaleca się monitorowanie działania w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu.

Warfaryna: Wpływ aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny nie był oceniany.

Interakcje z pokarmem: Wykazano, że pokarmy o dużej zawartości tłuszczu znacznie zmniejszają wchłanianie aliskirenu.

Dodatkowe informacje o interakcjach hydrochlorotiazydu

Podane poniżej leki mogą wchodzić w interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi w przypadku równoległego stosowania:

Lit: Tiazydy zmniejszają klirens nerkowy litu, z tego względu stosowanie hydrochlorotiazydu może zwiększać ryzyko zatrucia litem. Nie zaleca się równoczesnego podawania litu oraz hydrochlorotiazydu. W razie konieczności stosowania obydwu leków, należy rzetelnie monitorować stężenie litu w surowicy krwi.

Produkty lecznicze, które mogą wywołać torsade de pointes: Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując hydrochlorotiazyd w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wywołać torsade de pointes, szczególnie z lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia i III oraz z niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy krwi: Działanie leków moczopędnych polegające na zmniejszaniu stężenia sodu mogą nasilać następujące równocześnie podawane produkty lecznicze: leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność.

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina): Hydrochlorotiazzyd może osłabiać odpowiedź na aminy presyjne, takie jak noradrenalina. Znaczenie kliniczne tego działania jest wątpliwe i nie jest wystarczające do wykluczenia ich stosowania.

Digoksyna i inne glikozydy naparstnicy: Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydowe leki moczopędne jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy.

Witamina D i sole wapnia: Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Równoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. nadczynnością przytarczyc, guzami o charakterze nowotworowym lub stanami zależnymi od witaminy D), poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

Środki o działaniu przeciwcukrzycowym (np. insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe): Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych o działaniu przeciwcukrzycowym (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając metforminę, ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd: Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu.

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej: Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego powodu może wystąpić konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfipirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Leki przeciwocholinergiczne i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na motorykę przewodu pokarmowego: Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może się zwiększyć pod wpływem leków przeciwocholinergicznych (np. atropina, biperyden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia motoryki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Odwrotnie, można oczekiwać, że substancje prokinetyczne, takie jak cyzapryd mogą zmniejszać dostępność biologiczną leków moczopędnych z grupy tiazydów.

Amantadyna: Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych amantadyny.

Żywyce jonowymienne: Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, czego skutkiem może być niepełne działanie terapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednak rozłożenie w czasie dawkowania hydrochlorotiazydu i żywicy, np. poprzez podanie hydrochlorotiazydu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy, mogłoby potencjalnie zminimalizować interakcję.

Leki cytotoksyczne: Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu i metotreksatu) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe: Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe takich jak pochodne kurary.

Alkohol, barbiturany i leki narkotyczne: Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych równocześnie z substancjami, które również wywierają działanie obniżające ciśnienie krwi (np. poprzez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub poprzez bezpośrednie rozszerzenie naczyń) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metylodopa: Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej w przypadku leczenia skojarzonego metylo dopą i hydrochlorotiazydem.

Jodowe środki kontrastujące: U pacjentów z odwodnieniem wywołanym lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków pacjenta należy ponownie nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Alskiren nie miał działania teratogennego u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów i śmierć noworodków podczas stosowania w drugim i trzecim trymestrze. Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania farmakologicznego hydrochlorotiazydu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz małopłytkowość.

Nie należy stosować hydrochlorotiazydu w celu leczenia obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza krwi oraz hipoperfuzji łożyskowej, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazydu w leczeniu samoistnego nadciśnienia u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leczenia.

Dotychczas nie przeprowadzono specjalistycznych badań klinicznych z tym produktem złożonym, dlatego też nie należy stosować produktu Sprimeo HCT w pierwszym trymestrze ciąży lub u kobiet planujących ciążę, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Przed planowaną ciążą należy zmienić leczenie na inne dogodne leczenie zastępcze. W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, stosowanie produktu Sprimeo HCT należy przerwać tak szybko jak jest to możliwe.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alskiren przenika do mleka kobiecego. Alskiren przenika do mleka karmiących samic szczura.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazydy stosowane w dużych dawkach powodując znaczną diurezę mogą hamować laktację.

Nie zaleca się stosowania produktu Sprimeo HCT w czasie karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Sprimeo HCT w czasie karmienia piersią, należy stosować jak najmniejsze dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jest mało prawdopodobne aby produkt Sprimeo HCT wpływał na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Jednak, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że w czasie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Aliskiren/hydrochlorotiazd- produkt złożony

Produkt Sprimeo HCT oceniano pod kątem bezpieczeństwa stosowania w 9 badaniach klinicznych u ponad 3 900 pacjentów, w tym u 700 pacjentów leczonych przez ponad 6 miesięcy oraz u 190 leczonych przez ponad 1 rok. Częstość występowania działań niepożądanych nie wykazywała związku z płcią, wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, rasą lub przynależnością do danej grupy etnicznej. Leczenie produktem Sprimeo HCT powodowało występowanie działań niepożądanych z częstością podobną do placebo w zakresie dawek do 300 mg/25 mg. Działania niepożądane były na ogół łagodne i przemijające i tylko w rzadkich przypadkach wymagały przerwania leczenia. Najczęściej występującym działaniem niepożądanim obserwowanym w czasie stosowania leku Sprimeo HCT jest biegunka. Działania niepożądane zgłaszane poprzednio dla jednego z poszczególnych składników wchodzących w skład produktu Sprimeo HCT (aliskiren i hydrochlorotiazyd) i wymienione w akapitach dotyczących poszczególnych składników mogą również wystąpić w przypadku stosowania produktu Sprimeo HCT.

Częstość działań niepożądanych leku wymiona poniżej jest uporządkowana zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Biegunka

Biegunka: Biegunka jest zależnym od dawki działaniem niepożądanim aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych, częstość występowania biegunki u pacjentów leczonych produktem Sprimeo HCT wynosiła 1,3% w porównaniu do 1,4% dla pacjentów leczonych aliskirenem lub 1,9% dla pacjentów leczonych hydrochlorotiazylem.

Stężenie potasu w surowicy krwi: W dużym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, przeciwstawne wpływy aliskirenu (150 mg lub 300 mg) i hydrochlorotiazylu (12,5 mg lub 25 mg) na stężenie potasu w surowicy krwi, w przybliżeniu równoważyły się u wielu pacjentów. W przypadku innych pacjentów, jeden lub drugi wpływ może być dominujący. U pacjentów z grupy ryzyka, należy wykonywać w stosownych odstępach czasu okresowe oznaczanie stężenia potasu w surowicy krwi w celu wykrycia prawdopodobnego zaburzenia równowagi elektrolitowej (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dodatkowa informacja o poszczególnych składnikach

Inne działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla poszczególnych składników mogą wystąpić podczas stosowania produktu Sprimeo HCT, nawet jeśli nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych.

Aliskiren

Leczenie aliskirenem powodowało występowanie działań niepożądanych z częstością podobną do placebo w zakresie dawek do 300 mg. Działania niepożądane były na ogół łagodne i przemijające i tylko w rzadkich przypadkach wymagały przerwania leczenia. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym leku jest biegunka.

Znane działania niepożądane dla aliskirenu przedstawiono w poniższej tabeli stosując taką samą konwencję jaka została opisana poprzednio dla leku złożonego.

Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często:	Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Biegunka
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Wysypka, ciężkie skórne działania niepożądane, w tym martwica toksyczno-rozplywna naskórka i zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	Ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często:	Hiperkaliemia
Rzadko:	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu
Rzadko:	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

W czasie leczenia aliskirenem występowały: obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości. W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia aliskirenem obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości występowały rzadko, z częstością porównywalną do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia komparatorami.

Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARA)).

Reakcje nadwrażliwości zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypka, świąd, pokrzywka lub obrzęk twarzy, kończyn, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy) pacjent powinien przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie bólu stawów. W niektórych przypadkach był on związany z reakcją nadwrażliwości.

Hemoglobina i hematokryt: Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procenta). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych leków działających na układ renina-angiotensyna, takich jak inhibitory ACE i ARA.

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również obrzęk naczynioruchowy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi oraz ciężkie skórne działania niepożądane, w tym martwica toksyczno-rozplywna naskórka i reakcje w obrębie błony śluzowej jamy ustnej.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd był powszechnie przepisywany przez wiele lat, często w większych dawkach niż zawarte w produkcie Sprimeo HCT. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazylem, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko:	Małopłytkowość, występująca niekiedy z plamicą
Bardzo rzadko:	Agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia
Nieznana:	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko:	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hipokaliemia
Często:	Hiperurykemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Rzadko:	Hiperkalcemia, hipoglikemia, pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej
Bardzo rzadko:	Zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko:	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko:	Zawroty głowy, ból głowy, parestezje
Zaburzenia oka	
Rzadko:	Zaburzenia widzenia
Nieznana:	Jaskra ostra zamykającego się kąta
Zaburzenia serca	
Rzadko:	Arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko:	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Zmniejszony apetyt, łagodne nudności i wymioty
Rzadko:	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcie, biegunka
Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko:	Cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczka
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Pokrzywka i inne formy wysypki
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości na światło
Bardzo rzadko:	Skórne reakcje tocznio-podobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego, martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczna martwica naskórka
Nieznana:	Rumień wielopostaciowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana: Skurcz mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana: Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana: Osłabienie, gorączka

Badania diagnostyczne

Bardzo często: Zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów

Rzadko: Cukromocz

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu Sprimeo HCT. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu związane jest z niedoborem elektrolitów (hipokaliemią, hipochloremią, hiponatremią) oraz odwodnieniem spowodowanym wzmoczoną diurezą. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania należą mdłości i senność. Hipokaliemia może spowodować skurcze mięśni i (lub) wyraźne zaburzenia rytmu serca związane z równoczesnym przyjmowaniem glikozydów naparstnicy lub pewnych leków przeciwarytmicznych. W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializoterapii, klirens nerkowy w czasie dializy był mały (<2% wartości klirensu po podaniu doustnym). Dlatego dializa nie jest uznawana za właściwą metodę leczenia przedawkowania aliskirenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor reniny (aliskiren) w skojarzeniu z lekami moczopędnymi (hydrochlorotiazyd), kod ATC: C09XA52

Sprimeo HCT jest skojarzeniem dwóch związków o działaniu przeciwnadciśnieniowym w celu kontrolowania ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: aliskiren należy do grupy bezpośrednich inhibitorów reniny, a hydrochlorotiazyd do grupy tiazydowych leków moczopędnych. Skojarzenie tych substancji o wzajemnie uzupełniającym się mechanizmie działania powoduje addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie krwi w stopniu większym niż po podaniu każdej z tych substancji osobno.

Aliskiren

Aliskiren jest czynnym po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron w punkcie aktywacji, blokując przekształcenie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory enzymu przekształcającego angiotensynę (ACE) i antagoniści receptora angiotensyny II (ARB)) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne wpływu na aktywność reninową osocza nie są znane.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku peak-to-trough dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia (12 miesięcy) i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Dostępne są wyniki badań z zastosowaniem leczenia skojarzonego, gdy aliskiren stosowano w skojarzeniu z lekiem moczopędnym- hydrochlorotiazylem, antagonistą kanału wapniowego- amlodypiną oraz lekiem beta-adrenolitycznym- atenololem. Wymienione leczenie skojarzone były skuteczne i dobrze tolerowane.

W 9-miesięcznym badaniu równoważności z udziałem 901 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z pierwotnym nadciśnieniem skurczowym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aliskirenem porównywano z leczeniem ramiprylem. Aliskiren w dawce 150 mg lub 300 mg na dobę lub ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę podawano przez 36 tygodni wraz z nieobowiązkowym leczeniem wspomagającym hydrochlorotiazylem (w dawce 12,5 mg lub 25 mg) w 12 tygodniu i amlodypiną (w dawce 5 mg lub 10 mg) w 22 tygodniu. W ciągu 12 tygodni, monoterapia aliskirenem spowodowała zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 14,0/5,1 mmHg w porównaniu ze zmniejszeniem o 11,6/3,6 mmHg w wyniku leczenia ramiprylem, z zachowaną zgodnością w zakresie równoważności aliskirenu i ramiprylu w wybranych dawkach, a różnice w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym były istotne statystycznie. W obu grupach odnotowano porównywalną tolerancję leczenia, jednak wśród pacjentów otrzymujących ramipryl kaszel zgłaszano częściej niż w grupie aliskirenu (14,2% w porównaniu z 4,4%), natomiast biegunka występowała częściej wśród pacjentów otrzymujących aliskiren niż u osób leczonych ramiprylem (6,6% w porównaniu z 5,0%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem 754 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (≥ 65 lat) oraz w bardzo podeszłym wieku (30% ≥ 75 lat) aliskiren w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 300 mg powodował istotne statystycznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 150 mg. Wszystkie trzy dawki były dobrze tolerowane zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów w bardzo podeszłym wieku.

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki, ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory o etiologii niedokrwiennej, w leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości późnoskurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

Złożona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtarzających się zawałów serca, udarów i nagłego zgonu po reanimacji była podobna w grupie aliskirenu oraz w grupie placebo. Jednakże, u pacjentów otrzymujących aliskiren obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkalemii, niedociśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR <60 ml/min/1,73 m²] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Wstępne wyniki badania wskazywały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędowego punktu końcowego wynosi 1,09 dla placebo (przedział ufności 95%: 0,97; 1,22, dwustronny p=0,17). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo w odniesieniu do powikłań ze strony nerek (4,7% w porównaniu z 3,3%), hiperkalemii (36,9% w porównaniu z 27,1%), niedociśnienia (18,4% w porównaniu z 14,6%) i udaru mózgu (2,7% w porównaniu z 2,0%). Zwiększona częstość występowania udaru mózgu niezakończonego zgonem była większa u pacjentów z niewydolnością nerek.

Hydrochlorotiazyd

Leki moczopędne z grupy tiazydów działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, będący głównym miejscem wiązania dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na⁺Cl⁻ poprzez konkurowanie o miejsca Cl⁻, w wyniku czego wpływają one na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w ilościach w przybliżeniu równoważnych, oraz pośrednio przez to działanie moczopędne zmniejszając objętość osocza, co następnie zwiększa aktywność reninową osocza, wydzielanie aldosteronu, wydalanie potasu z moczem i zmniejsza stężenie potasu we krwi.

Aliskiren/hydrochlorotiazyd

W badaniach klinicznych produkt Sprimeo HCT podawano raz na dobę ponad 3 900 pacjentom z nadciśnieniem.

U pacjentów z nadciśnieniem podawanie produktu Sprimeo HCT raz na dobę spowodowało zależne od dawki obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, a efekt ten utrzymywał się przez cały 24-godzinny odstęp pomiędzy dawkami. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest w dużym stopniu widoczne w ciągu pierwszego tygodnia leczenia, a maksymalny efekt terapii występuje na ogół po 4 tygodniach. Efekt obniżenia ciśnienia krwi utrzymywał się podczas przewlekłego leczenia i był niezależny od wieku, płci, wskaźnika masy ciała oraz przynależności do grupy etnicznej. Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu pojedynczej dawki produktu złożonego utrzymywało się przez 24 godziny. Po zakończeniu leczenia aliskirenem (aliskiren w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem lub bez), następował stopniowy powrót ciśnienia krwi do wartości wyjściowych (3-4 tygodnie) i nie stwierdzono dowodów na występowanie efektu z odbicia.

Działanie produktu Sprimeo HCT analizowano w badaniu z grupą kontrolną placebo z udziałem 2 762 pacjentów z nadciśnieniem, u których rozkurczowe ciśnienie krwi wynosiło ≥ 95 mmHg i < 110 mmHg (średnie ciśnienie krwi wynosiło 153,6/99,2 mmHg). W tym badaniu produkt Sprimeo HCT w dawkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg spowodował zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (skurczowe/rozkurczowe) odpowiednio o wartości od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg w porównaniu z obniżeniem o 7,5/6,9 mmHg w grupie placebo. Silniejsze obniżenie ciśnienia krwi po podaniu tych dawek produktu złożonego było również istotnie większe niż po podaniu odpowiednich dawek aliskirenu i hydrochlorotiazylu stosowanych osobno. Skojarzenie aliskirenu i hydrochlorotiazylu zneutralizowało zwiększenie aktywności reninowej osocza w reakcji na hydrochlorotiazyl.

Po podaniu leku pacjentom z nadciśnieniem, jak np. u pacjentów ze znacznym nadciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mmHg i (lub) rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 100 mmHg), produkt Sprimeo HCT w dawkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg podawany bez stopniowego zwiększania dawki po przejściu z monoterapii, odznaczał się istotnie większymi wskaźnikami kontroli ciśnienia skurczowego/rozkurczowego ($< 140/90$ mmHg) niż odpowiadające mu monoterapie. W tej populacji produkt Sprimeo HCT w dawce od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg powodował zależne od dawki zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o wartości od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, uzyskując tym samym istotną przewagę nad odpowiadającymi mu monoterapiami. Bezpieczeństwo stosowania leczenia złożonego było podobne jak w przypadku odpowiadających mu monoterapii, niezależnie od stopnia nadciśnienia bądź obecności lub braku dodatkowego ryzyka sercowo-naczyniowego. Niedociśnienie tętnicze i związane z nim działania niepożądane występowały niezbyt często w leczeniu produktem złożonym, a częstość ich występowania nie wzrastała u osób w podeszłym wieku.

W badaniu, do którego zrandomizowano 880 pacjentów nie uzyskujących wystarczającej odpowiedzi na leczenie aliskirenem w dawce 300 mg, podanie leku złożonego zawierającego aliskiren i hydrochlorotiazyl w dawce 300 mg/25 mg spowodowało obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 15,8/11,0 mmHg, co było znacznie silniejsze niż po zastosowaniu 300 mg aliskirenu w monoterapii. W badaniu, do którego zrandomizowano 722 pacjentów nie uzyskujących wystarczającej odpowiedzi na leczenie hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg, podanie leku złożonego zawierającego aliskiren i hydrochlorotiazyl w dawce 300 mg/25 mg spowodowało obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 16,78/10,7 mmHg, co było znacznie silniejsze niż po zastosowaniu samego hydrochlorotiazylu w dawce 25 mg.

W innym badaniu klinicznym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Sprimeo HCT były również oceniane w grupie 489 otyłych pacjentów z nadciśnieniem, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (wyjściowe ciśnienie skurczowe/rozkurczowe 149,4/96,8 mmHg). W tej trudnej do leczenia populacji, produkt Sprimeo HCT obniżył ciśnienie tętnicze krwi (skurczowe/rozkurczowe) o 15,8/11,9 mmHg w porównaniu do wartości 15,4/11,3 mmHg po podaniu irbesartanu/hydrochlorotiazylem, 13,6/10,3 mmHg po podaniu amlodypiny/hydrochlorotiazylem oraz 8,6/7,9 mmHg po podaniu hydrochlorotiazylem w monoterapii, przy podobnym bezpieczeństwie stosowania jak w przypadku monoterapii hydrochlorotiazylem.

W badaniu, do którego zrandomizowano 183 pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej ≥ 105 i < 120 mmHg), schemat leczenia aliskirenem z opcją dodania hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg okazał się bezpieczny i skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu są osiągane po 1-3 godzinach. Bezzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85%, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są one około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i wydalanie

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (po doustnym podaniu dawki znakowanej radioaktywnie wydalaniu podlega 91% dawki). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalane z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się trochę bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio $\sim 2,3$ i $\sim 2,6$ -krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości dawki. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Hydrochlorotiazyl

Wchłanianie

Proces wchłaniania hydrochlorotiazylem po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} ok. 2 h). Zwiększenie średniego pola powierzchni pod krzywą jest liniowe i proporcjonalne do dawki w zakresie terapeutycznym.

Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazylem, jeśli istnieje, ma minimalne znaczenie kliniczne. Bezzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazylem po podaniu doustnym wynosi 70%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg. Krążący we krwi hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 40-70%, głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd kumuluje się również w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność jego poziomu w osoczu.

Metabolizm i wydalanie

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest usuwany z osocza a jego okres półtrwania wynosi średnio 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji.

Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazylu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych.

Aliskiren/hydrochlorotiazyl

Po podaniu doustnym tabletek Sprimeo HCT, średni czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 1 godzinę w przypadku aliskirenu i 2,5 godziny w przypadku hydrochlorotiazylu.

Szybkość i zakres wchłaniania produktu Sprimeo HCT odpowiadają biodostępności aliskirenu i hydrochlorotiazylu podawanych osobno w monoterapii. Zaobserwowano, że wpływ spożywanego pokarmu na Sprimeo HCT jest podobny jak w przypadku osobnych monoterapii.

Charakterystyka u pacjentów

Wykazano, że produkt Sprimeo HCT jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym, stosowanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od ich płci, wieku, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u pacjentów z łagodną do umiarkowanej chorobą wątroby. Dlatego, nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej produktu Sprimeo HCT u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczonych produktem Sprimeo HCT. Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). W przypadku zaburzeń czynności nerek średnie szczytowe stężenia i wartości AUC hydrochlorotiazylu są zwiększone a szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazylu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC. Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²), a równoczesne stosowanie produktu Sprimeo HCT z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializoterapii. Podanie pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 300 mg aliskirenu było związane z bardzo niewielkimi zmianami w farmakokinetyce aliskirenu (zmiana w wartości C_{max} wynosiła mniej niż 1,2-krotność, zwiększenie wartości AUC wynosiło nie więcej niż 1,6-krotność) w porównaniu do odpowiadających im wartości u zdrowych ochotników. Czas przeprowadzenia hemodializy nie zmieniał w znaczący sposób farmakokinetyki aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli zastosowanie aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii jest konieczne, zmiana dawkowania u tych pacjentów nie ma uzasadnienia. Nie zaleca się jednak stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej produktu Sprimeo HCT u pacjentów w podeszłym wieku. Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorujących na nadciśnienie, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami.

Brak danych farmakokinetycznych w populacji pediatrycznej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa z użyciem aliskirenu nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania podrażnień lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu. W 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznym nie stwierdzono działania rakotwórczego. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolakoraka kątncy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1 500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne. W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy u szczurów nie były zmienione.

W celu potwierdzenia stosowania hydrochlorotiazydu u ludzi, przeprowadzono badania przedkliniczne na gryzoniach, obejmujące *in vitro* oznaczenia genotoksyczności i toksycznego wpływu na układ rozrodczy oraz badania rakotwórczości. Dostępne są szczegółowe dane kliniczne dotyczące hydrochlorotiazydu i mają one odzwierciedlenie w poszczególnych punktach.

Wyniki badań toksyczności otrzymane w 2 i 13 tygodniu były spójne z obserwowanymi poprzednio dla aliskirenu lub hydrochlorotiazydu podawanych w monoterapii. Nie stwierdzono nowych lub niespodziewanych zmian, które miałyby znaczenie dla stosowania leku u ludzi. Podczas trwającego 13 tygodni badania toksyczności u szczurów zaobserwowano zwiększoną wakuolizację komórkową w strefie kłębuszkowej nadnerczy. Zmianę tę zaobserwowano u zwierząt, którym podawano hydrochlorotiazyd, natomiast nie zaobserwowano jej u zwierząt, którym podawano sam aliskiren lub podłoże. Brak dowodów potwierdzających nasilenie zmiany w przypadku stosowania leku złożonego zawierającego aliskiren i hydrochlorotiazyd; obserwowano ją w minimalnym nasileniu u wszystkich zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Laktoza jednowodna
Skrobia pszeniczna
Powidon
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk

Otoczka:

Talk
Hypromeloza
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PA/Alu/PVC - Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 7, 14, 28, 30, 50 lub 56 tabletek.

Opakowania zbiorcze zawierające 90, 98 lub 280 tabletek.

Blistry PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) - Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 lub 98 tabletek.

Opakowania jednostkowe (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 56 x 1 tabletek.

Opakowania zbiorcze zawierające 280 tabletek.

Opakowania zbiorcze (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 98 x 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań i dawki muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/001-020

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23.06.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze: Każda tabletki zawiera 50 mg laktozy jednowodnej oraz 49 mg skrobi pszenicznej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Bładożółta, obustronnie wypukła, owalna tabletki powlekana z nadrukiem „CLL” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego u osób dorosłych.

Produkt Sprimeo HCT jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane aliskirenem lub hydrochlorotiazydem stosowanymi w monoterapii.

Sprimeo HCT można również zastosować zamiast dwóch osobnych leków u pacjentów, których ciśnienie krwi jest wystarczająco kontrolowane aliskirenem oraz hydrochlorotiazydem, stosowanymi jednocześnie w takich samych dawkach jak w leku złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka produktu Sprimeo HCT wynosi jedną tabletkę raz na dobę. Sprimeo HCT należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy spożywać soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Sprimeo HCT.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie widoczne w ciągu 1 tygodnia leczenia, a maksymalny efekt leczenia obserwuje się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni.

Dawkowanie u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane aliskirenem lub hydrochlorotiazydem stosowanymi w monoterapii

Przed zmianą na lek złożony o ustalonej dawce, zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego z dwóch składników. O ile jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na lek złożony o ustalonej dawce.

Produkt Sprimeo HCT 150 mg /25 mg można podawać pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą aliskirenu 150 mg lub hydrochlorotiazydu 25 mg w monoterapii lub za pomocą produktu Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Jeśli po upływie 2-4 tygodni leczenia nie uzyska się kontroli ciśnienia tętniczego krwi, dawkę produktu Sprimeo HCT można zwiększyć do dawki maksymalnej wynoszącej 300 mg/25 mg na dobę. Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb danego pacjenta i jego odpowiedzi na leczenie.

Dawkowanie w leczeniu zastępczym

Dla wygody, u pacjentów otrzymujących aliskiren i hydrochlorotiazyd w postaci oddzielnych tabletek można zastosować leczenie produktem złożonym Sprimeo HCT zawierającym tę samą dawkę każdego z tych składników.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazidu, stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Równoczesne stosowanie produktu Sprimeo HCT z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana dawka początkowa aliskirenu wynosi 150 mg. U większości pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano istotnego klinicznie dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zwiększeniu dawki do 300 mg.

Dzieci i młodzież

Produkt Sprimeo HCT nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1), lub na inne substancje będące pochodnymi sulfonamidów.
- Obrzęk naczynioruchowy po aliskirenie w wywiadzie.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Bezmocz.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Równoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną i itrakonazolem, dwoma bardzo silnie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), oraz innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (np. chinidyną) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- Równoczesne stosowanie aliskirenu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

U osób podatnych, szczególnie jeśli stosowały łącznie produkty lecznicze wpływające na ten układ, zgłaszano niedociśnienie, omdlenie, udar, hiperkaliemię oraz zmiany w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w efekcie połączenia aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB).

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z ARB lub inhibitorami ACE jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3).

Niewydolność serca

U pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca (klasy III lub IV wg NYHA – ang. New York Heart Association) należy zachować ostrożność stosując aliskiren. U pacjentów z niewydolnością serca należy zachować ostrożność stosując produkt Sprimeo HCT ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Obrzęk naczynioruchowy

Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, u pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny) (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia aliskirenem (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować ostrożność zalecając aliskiren pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz należy ich uważnie monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8), a w szczególności na początku leczenia.

W razie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, należy natychmiast przerwać stosowanie leku i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zachowania drożności dróg oddechowych.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów z niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, takich jak otrzymujący duże dawki leków moczopędnych, po rozpoczęciu leczenia produktem Sprimeo HCT może wystąpić objawowe niedociśnienie. Sprimeo HCT można stosować jedynie po wyrównaniu wcześniej występującego niedoboru sodu i (lub) niedoboru płynów.

Zaburzenie równowagi elektrolitowej

Stosowanie produktu Sprimeo HCT można rozpocząć dopiero po wyrównaniu hipokaliemii i jakiegokolwiek występującej równocześnie hipomagnezdem. Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hipokaliemii lub nasilić wcześniej występującą hipokaliemię. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami, którym towarzyszy zwiększona utrata potasu, na przykład w przypadku nefropatii z utratą soli lub przednerkowym (kardiogennym) upośledzeniem czynności nerek. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazidu rozwinie się hipokaliemia, należy przerwać stosowanie produktu Sprimeo HCT do czasu uzyskania stabilnej równowagi potasowej. Pomimo tego, że hipokaliemia może być spowodowana przyjmowaniem tiazydowych leków moczopędnych, równoczesne przyjmowanie aliskirenu może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną lekami moczopędnymi. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów poddawanych szybkiej diurezie, pacjentów przyjmujących nieodpowiednią ilość elektrolitów z pożywieniem oraz u pacjentów równocześnie leczonych kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Odwrotnie, po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów stosujących aliskiren. Zmianę tę może nasilać równoczesne stosowanie innych środków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub ARB jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.5 i 4.8).

Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej lub nasilić wcześniej występującą hiponatremię. Obserwowano hiponatremię, której towarzyszyły objawy neurologiczne (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Stosowanie hydrochlorotiazidu można rozpocząć dopiero po wyrównaniu występującej wcześniej hiponatremii. Jeśli podczas stosowania produktu Sprimeo HCT rozwinie się ciężka lub nagła hiponatremia, należy przerwać jego stosowanie do czasu normalizacji stężenia sodu we krwi.

Nie istnieją dane świadczące o tym, że przyjmowanie produktu Sprimeo HCT mogłoby zmniejszyć lub chronić przed hiponatremią wywołaną lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest zwykle niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy okresowo monitorować celem wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej, szczególnie potasu, sodu i magnezu.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Sprimeo HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Sprimeo HCT wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie z moczem magnezu, co może spowodować hipomagnezdem (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki

Tiazydowe leki moczopędne mogą przyspieszać wystąpienie azotemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Podczas stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowo monitorować stężenie elektrolitów w surowicy krwi, w tym potasu, kreatyniny oraz kwasu moczowego. Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub bezmoczem (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR jest ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów we wczesnym okresie po przeszczepie nerki.

Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, należy zachować ostrożność stosując aliskiren u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. wskutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby, cukrzyca lub choroby nerek. Równoczesne stosowanie aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność stosując tiazydy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany w równowadze płynów i elektrolitów mogą spowodować gwałtowne wystąpienie śpiączki wątrobowej. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt Sprimeo HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Umiarkowane inhibitory P-gp

Jednoczesne stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg z ketokonazolem w dawce 200 mg lub werapamilem w dawce 240 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z umiarkowanymi inhibitorami P-gp, takimi jak ketokonazol lub werapamil (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu komory lewej

Podobnie, jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, bądź kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Zwężenie tętnicy nerkowej i nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Nie istnieją dane z kontrolowanych badań klinicznych dotyczące stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej nerki. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie leku.

Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego toczenia rumieniowatego pod wpływem tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu.

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów chorych na cukrzycę może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych. Równoczesne stosowanie produktu Sprimeo HCT z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Sprimeo HCT jest przeciwwskazane w przypadku występowania objawowej hiperurykemii (patrz punkt 4.3). Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi ze względu na zmniejszony klirens kwasu moczowego, oraz powodować lub nasilać hiperurykemię, jak również prowadzić do wystąpienia dny moczanowej u podatnych pacjentów.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą powodować okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Sprimeo HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Sprimeo HCT wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia produktem Sprimeo HCT wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii lekiem moczopędnym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

Jaskra ostra zamykającego się kąta

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, kojarzono z reakcją idiosynkratyczną powodującą ostrą przemijającą miopię oraz jaskrę ostrą zamykającego się kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu godzin do tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona jaskra ostra zamykającego się kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania hydrochlorotiazydu tak szybko jak to tylko jest możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane należy rozważyć szybkie leczenie lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu jaskry ostrej zamykającego się kąta może należeć alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Ogólne

W przypadku wystąpienia ciężkiej i uporczywej biegunki, należy przerwać stosowanie produktu Sprimeo HCT.

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą niedokrwioną lub zaburzeniami ukrwienia ośrodkowego układu nerwowego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd, reakcje te występują jednak częściej u pacjentów z alergią lub astmą.

Substancje pomocnicze

Produkt Sprimeo HCT zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt Sprimeo HCT zawiera skrobię pszeniczną. Lek jest odpowiedni dla osób z chorobą trzewną (celiaką). Leku nie powinni stosować pacjenci z alergią na pszenicę (inną niż choroba trzewna).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu Sprimeo HCT

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy: Działanie aliskirenu oszczędzające potas zmniejsza utratę potasu wywołaną przez hydrochlorotiazyd. Jednakże, przypuszcza się, że wpływ hydrochlorotiazidu na stężenie potasu w surowicy krwi może być wzmożony przez inne leki powodujące utratę potasu oraz hipokaliemię (np. inne leki moczopędne powodujące zwiększone wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G, pochodne kwasu salicylowego). Odwrotnie, równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi: W przypadku jednoczesnego stosowania produktu Sprimeo HCT z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwarytmiczne zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory COX-2), kwas acetylosalicylowy i nieselektywne NLPZ: Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. NLPZ mogą również osłabiać działanie moczopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazidu.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu i hydrochlorotiazydu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Sprimeo HCT z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe: Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Sprimeo HCT może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Dodatkowe informacje o interakcjach aliskirenu

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Produkty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych dotyczących aliskirenu to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, fenofibrat, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu, digoksyna, metformina, amlodypina, atorwastatyna, cymetydyna i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji. Dlatego też, nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu oraz ww. równolegle podawanych leków.

Interakcje z glikoproteiną P: W badaniach przedklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. efflux system) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią. Ryfampicyna, która jest induktorem glikoproteiny P, w badaniu klinicznym zmniejszyła dostępność biologiczną aliskirenu o ok. 50%. Inne induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem, wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

Silne inhibitory P-gp: W badaniu interakcji po podaniu dawki pojedynczej z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cyklosporyna w dawkach wynoszących 200 mg oraz 600 mg zwiększa wartość C_{\max} aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Wzrost ten może być większy w przypadku większych dawek aliskirenu. U zdrowych ochotników, itrakonazol w dawce 100 mg zwiększa wartość AUC i C_{\max} aliskirenu w dawce 150 mg odpowiednio 6,5-krotnie oraz 5,8-krotnie. Dlatego, jednoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Umiarkowane inhibitory P-gp: Jednoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg lub werapamilu w dawce 240 mg z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu lub werapamilu będzie mieścić się w granicach wartości osiągniętych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. W badaniach przedklinicznych wskazano, że jednoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem, werapamilem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

Substraty lub słabe inhibitory P-gp: Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, amlodypiną ani cymetydyną. Wartości AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg.

Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP): Badania przedkliniczne wskazują, że aliskiren może być substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania mogą wystąpić interakcje pomiędzy lekami hamującymi OATP i aliskirenem (patrz interakcje z Sokiem grejpfrutowym).

Sok grejpfrutowy: Podawanie soku grejpfrutowego z aliskirenem powodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{max} aliskirenu. Jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 61%, a jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 300 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 38%. Zmniejszenie to jest prawdopodobnie spowodowane hamowaniem przez sok grejpfrutowy polipeptydów transportujących aniony organiczne, które wychwytyją aliskiren w przewodzie pokarmowym. Dlatego, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, nie należy spożywać soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Primeo HCT.

Furosemid: Gdy aliskiren podawano jednocześnie z furosemidem, wartości AUC i C_{max} furosemidu zmniejszyły się odpowiednio o 28% i 49%. Dlatego, aby uniknąć potencjalnego zmniejszenia korzyści z leczenia z powodu gromadzenia płynów, zaleca się monitorowanie działania w czasie rozpoczęcia leczenia i dostosowywania dawki furosemidu.

Warfaryna: Wpływ aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny nie był oceniany.

Interakcje z pokarmem: Wykazano, że pokarmy o dużej zawartości tłuszczu znacznie zmniejszają wchłanianie aliskirenu.

Dodatkowe informacje o interakcjach hydrochlorotiazydu

Podane poniżej leki mogą wchodzić w interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi w przypadku równoległego stosowania:

Lit: Tiazidy zmniejszają klirens nerkowy litu, z tego względu stosowanie hydrochlorotiazydu może zwiększać ryzyko zatrucia litem. Nie zaleca się równoczesnego podawania litu oraz hydrochlorotiazydu. W razie konieczności stosowania obydwu leków, należy rzetelnie monitorować stężenie litu w surowicy krwi.

Produkty lecznicze, które mogą wywołać torsade de pointes: Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując hydrochlorotiazyd w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wywołać *torsade de pointes*, szczególnie z lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia i III oraz z niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy krwi: Działanie leków moczopędnych polegające na zmniejszaniu stężenia sodu mogą nasilać następujące równocześnie podawane produkty lecznicze: leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność.

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina): Hydrochlorotiazyd może osłabiać odpowiedź na aminy presyjne, takie jak noradrenalina. Znaczenie kliniczne tego działania jest wątpliwe i nie jest wystarczające do wykluczenia ich stosowania.

Digoksyna i inne glikozydy naparstnicy: Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydowe leki moczopędne jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy.

Witamina D i sole wapnia: Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Równoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. nadczynnością przytarczyc, guzami o charakterze nowotworowym lub stanami zależnymi od witaminy D), poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

Środki o działaniu przeciwcukrzycowym (np. insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe): Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych o działaniu przeciwcukrzycowym (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając metforminę, ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd: Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu.

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej: Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego powodu może wystąpić konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfipirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Leki przeciwcholinergiczne i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na motorykę przewodu pokarmowego: Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może się zwiększyć pod wpływem leków przeciwcholinergicznych (np. atropina, biperyden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia motoryki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Odwrotnie, można oczekiwać, że substancje prokinetyczne, takie jak cyzapryd mogą zmniejszać dostępność biologiczną leków moczopędnych z grupy tiazydów.

Amantadyna: Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych amantadyny.

Żywice jonowymiennne: Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, czego skutkiem może być niepełne działanie terapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednak rozłożenie w czasie dawkowania hydrochlorotiazydu i żywicy, np. poprzez podanie hydrochlorotiazydu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy, mogłoby potencjalnie zminimalizować interakcję.

Leki cytotoksyczne: Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu i metotreksatu) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe: Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe takich jak pochodne kurary.

Alkohol, barbiturany i leki narkotyczne: Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych równocześnie z substancjami, które również wywierają działanie obniżające ciśnienie krwi (np. poprzez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub poprzez bezpośrednie rozszerzenie naczyń) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metylodopa: Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej w przypadku leczenia skojarzonego metylo dopą i hydrochlorotiazylem.

Jodowe środki kontrastujące: U pacjentów z odwodnieniem wywołanym lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków pacjenta należy ponownie nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Aliskiren nie miał działania teratogennego u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów i śmierć noworodków podczas stosowania w drugim i trzecim trymestrze. Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania farmakologicznego hydrochlorotiazylu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz małopłytkowość.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w celu leczenia obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedzrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza krwi oraz hipoperfuzji łożyskowej, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w leczeniu samoistnego nadciśnienia u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leczenia.

Dotychczas nie przeprowadzono specjalistycznych badań klinicznych z tym produktem złożonym, dlatego też nie należy stosować produktu Sprimeo HCT w pierwszym trymestrze ciąży lub u kobiet planujących ciążę, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Przed planowaną ciążą należy zmienić leczenie na inne dogodne leczenie zastępcze. W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, stosowanie produktu Sprimeo HCT należy przerwać tak szybko jak jest to możliwe.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aliskiren przenika do mleka kobiecego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazydy stosowane w dużych dawkach powodując znaczną diurezę mogą hamować laktację.

Nie zaleca się stosowania produktu Sprimeo HCT w czasie karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Sprimeo HCT w czasie karmienia piersią, należy stosować jak najmniejsze dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jest mało prawdopodobne aby produkt Sprimeo HCT wpływał na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Jednak, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że w czasie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Aliskiren/hydrochlorotiazyd- produkt złożony

Produkt Sprimeo HCT oceniano pod kątem bezpieczeństwa stosowania w 9 badaniach klinicznych u ponad 3 900 pacjentów, w tym u 700 pacjentów leczonych przez ponad 6 miesięcy oraz u 190 leczonych przez ponad 1 rok. Częstość występowania działań niepożądanych nie wykazywała związku z płcią, wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, rasą lub przynależnością do danej grupy etnicznej. Leczenie produktem Sprimeo HCT powodowało występowanie działań niepożądanych z częstością podobną do placebo w zakresie dawek do 300 mg/25 mg. Działania niepożądane były na ogół łagodne i przemijające i tylko w rzadkich przypadkach wymagały przerwania leczenia. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym obserwowanym w czasie stosowania leku Sprimeo HCT jest biegunka. Działania niepożądane zgłaszane poprzednio dla jednego z poszczególnych składników wchodzących w skład produktu Sprimeo HCT (aliskiren i hydrochlorotiazyd) i wymienione w akapitach dotyczących poszczególnych składników mogą również wystąpić w przypadku stosowania produktu Sprimeo HCT.

Częstość działań niepożądanych leku wymiona poniżej jest uporządkowana zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	Biegunka
---------	----------

Biegunka: Biegunka jest zależnym od dawki działaniem niepożądanym aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych, częstość występowania biegunki u pacjentów leczonych produktem Sprimeo HCT wynosiła 1,3% w porównaniu do 1,4% dla pacjentów leczonych aliskirenem lub 1,9% dla pacjentów leczonych hydrochlorotiazydem.

Stężenie potasu w surowicy krwi: W dużym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, przeciwstawne wpływy aliskirenu (150 mg lub 300 mg) i hydrochlorotiazydu (12,5 mg lub 25 mg) na stężenie potasu w surowicy krwi, w przybliżeniu równoważyły się u wielu pacjentów. W przypadku innych pacjentów, jeden lub drugi wpływ może być dominujący. U pacjentów z grupy ryzyka, należy wykonywać w stosownych odstępach czasu okresowe oznaczanie stężenia potasu w surowicy krwi w celu wykrycia prawdopodobnego zaburzenia równowagi elektrolitowej (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dodatkowa informacja o poszczególnych składnikach

Inne działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla poszczególnych składników mogą wystąpić podczas stosowania produktu Sprimeo HCT, nawet jeśli nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych.

Aliskiren

Leczenie aliskirenem powodowało występowanie działań niepożądanych z częstością podobną do placebo w zakresie dawek do 300 mg. Działania niepożądane były na ogół łagodne i przemijające i tylko w rzadkich przypadkach wymagały przerwania leczenia. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym leku jest biegunka.

Znane działania niepożądane dla aliskirenu przedstawiono w poniższej tabeli stosując taką samą konwencję jaka została opisana poprzednio dla leku złożonego.

Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często:	Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Biegunka
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Wysypka, ciężkie skórne działania niepożądane, w tym martwica toksyczno-rozplywna naskórka i zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	Ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często:	Hiperkaliemia
Rzadko:	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu
Rzadko:	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

W czasie leczenia aliskirenem występowały: obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości. W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia aliskirenem obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości występowały rzadko, z częstością porównywalną do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia komparatorami.

Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARA)).

Reakcje nadwrażliwości zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypka, świąd, pokrzywka lub obrzęk twarzy, kończyn, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy) pacjent powinien przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie bólu stawów. W niektórych przypadkach był on związany z reakcją nadwrażliwości.

Hemoglobina i hematokryt: Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procenta). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych leków działających na układ renina-angiotensyna, takich jak inhibitory ACE i ARA.

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również obrzęk naczynioruchowy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi oraz ciężkie skórne działania niepożądane, w tym martwica toksyczno-rozplywna naskórka i reakcje w obrębie błony śluzowej jamy ustnej.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd był powszechnie przepisywany przez wiele lat, często w większych dawkach niż zawarte w produkcie Sprimeo HCT. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazylem, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko:	Małopłytkowość, występująca niekiedy z plamicą
Bardzo rzadko:	Agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia
Nieznana:	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko:	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hipokaliemia
Często:	Hiperurykemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Rzadko:	Hiperkalcemia, hipoglikemia, pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej
Bardzo rzadko:	Zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko:	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko:	Zawroty głowy, ból głowy, parestezje
Zaburzenia oka	
Rzadko:	Zaburzenia widzenia
Nieznana:	Jaskra ostra zamykającego się kąta
Zaburzenia serca	
Rzadko:	Arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko:	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Zmniejszony apetyt, łagodne nudności i wymioty
Rzadko:	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcie, biegunka
Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko:	Cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczka
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Pokrzywka i inne formy wysypki
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości na światło
Bardzo rzadko:	Skórne reakcje tocznio-podobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego, martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczna martwica naskórka
Nieznana:	Rumień wielopostaciowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana: Skurcz mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana: Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana: Osłabienie, gorączka

Badania diagnostyczne

Bardzo często: Zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów

Rzadko: Cukromocz

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu Sprimeo HCT. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu związane jest z niedoborem elektrolitów (hipokaliemią, hipochloremią, hiponatremią) oraz odwodnieniem spowodowanym wzmoczoną diurezą. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania należą mdłości i senność. Hipokaliemia może spowodować skurcze mięśni i (lub) wyraźne zaburzenia rytmu serca związane z równoczesnym przyjmowaniem glikozydów naparstnicy lub pewnych leków przeciwaritmicznych. W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializoterapii, klirens nerkowy w czasie dializy był mały (<2% wartości klirensu po podaniu doustnym). Dlatego dializa nie jest uznawana za właściwą metodę leczenia przedawkowania aliskirenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor reniny (aliskiren) w skojarzeniu z lekami moczopędnymi (hydrochlorotiazyd), kod ATC: C09XA52

Sprimeo HCT jest skojarzeniem dwóch związków o działaniu przeciwnadciśnieniowym w celu kontrolowania ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: aliskiren należy do grupy bezpośrednich inhibitorów reniny, a hydrochlorotiazyd do grupy tiazydowych leków moczopędnych. Skojarzenie tych substancji o wzajemnie uzupełniającym się mechanizmie działania powoduje addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie krwi w stopniu większym niż po podaniu każdej z tych substancji osobno.

Aliskiren

Aliskiren jest czynnikiem po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron w punkcie aktywacji, blokując przekształcenie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory enzymu przekształcającego angiotensynę (ACE) i antagoniści receptora angiotensyny II (ARB)) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne wpływu na aktywność reninową osocza nie są znane.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku peak-to-trough dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia (12 miesięcy) i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Dostępne są wyniki badań z zastosowaniem leczenia skojarzonego, gdy aliskiren stosowano w skojarzeniu z lekiem moczopędnym- hydrochlorotiazylem, antagonistą kanału wapniowego- amlodypiną oraz lekiem beta-adrenolitycznym- atenololem. Wymienione leczenie skojarzone były skuteczne i dobrze tolerowane.

W 9-miesięcznym badaniu równoważności z udziałem 901 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z pierwotnym nadciśnieniem skurczowym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aliskirenem porównywano z leczeniem ramiprylem. Aliskiren w dawce 150 mg lub 300 mg na dobę lub ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę podawano przez 36 tygodni wraz z nieobowiązkowym leczeniem wspomagającym hydrochlorotiazylem (w dawce 12,5 mg lub 25 mg) w 12 tygodniu i amlodypiną (w dawce 5 mg lub 10 mg) w 22 tygodniu. W ciągu 12 tygodni, monoterapia aliskirenem spowodowała zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 14,0/5,1 mmHg w porównaniu ze zmniejszeniem o 11,6/3,6 mmHg w wyniku leczenia ramiprylem, z zachowaną zgodnością w zakresie równoważności aliskirenu i ramiprylu w wybranych dawkach, a różnice w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym były istotne statystycznie. W obu grupach odnotowano porównywalną tolerancję leczenia, jednak wśród pacjentów otrzymujących ramipryl kaszel zgłaszano częściej niż w grupie aliskirenu (14,2% w porównaniu z 4,4%), natomiast biegunka występowała częściej wśród pacjentów otrzymujących aliskiren niż u osób leczonych ramiprylem (6,6% w porównaniu z 5,0%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem 754 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (≥ 65 lat) oraz w bardzo podeszłym wieku (30% ≥ 75 lat) aliskiren w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 300 mg powodował istotnie statystycznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 150 mg. Wszystkie trzy dawki były dobrze tolerowane zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów w bardzo podeszłym wieku.

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki, ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory o etiologii niedokrwiennej, w leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości późnoskurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

Złożona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtarzających się zawałów serca, udarów i nagłego zgonu po reanimacji była podobna w grupie aliskirenu oraz w grupie placebo. Jednakże, u pacjentów otrzymujących aliskiren obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkalemii, niedociśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR <60 ml/min/1,73 m²] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Wstępne wyniki badania wskazywały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędowego punktu końcowego wynosi 1,09 dla placebo (przedział ufności 95%: 0,97; 1,22, dwustronny $p=0,17$). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo w odniesieniu do powikłań ze strony nerek (4,7% w porównaniu z 3,3%), hiperkalemii (36,9% w porównaniu z 27,1%), niedociśnienia (18,4% w porównaniu z 14,6%) i udaru mózgu (2,7% w porównaniu z 2,0%). Zwiększona częstość występowania udaru mózgu niezakończonych zgonem była większa u pacjentów z niewydolnością nerek.

Hydrochlorotiazyd

Leki moczopędne z grupy tiazydów działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, będący głównym miejscem wiązania dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na⁺Cl⁻ poprzez konkurowanie o miejsca Cl⁻, w wyniku czego wpływają one na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w ilościach w przybliżeniu równoważnych, oraz pośrednio przez to działanie moczopędne zmniejszając objętość osocza, co następnie zwiększa aktywność reninową osocza, wydzielanie aldosteronu, wydalanie potasu z moczem i zmniejsza stężenie potasu we krwi.

Aliskiren/hydrochlorotiazyd

W badaniach klinicznych produkt Sprimeo HCT podawano raz na dobę ponad 3 900 pacjentom z nadciśnieniem.

U pacjentów z nadciśnieniem podawanie produktu Sprimeo HCT raz na dobę spowodowało zależne od dawki obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, a efekt ten utrzymywał się przez cały 24-godzinny odstęp pomiędzy dawkami. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest w dużym stopniu widoczne w ciągu pierwszego tygodnia leczenia, a maksymalny efekt terapii występuje na ogół po 4 tygodniach. Efekt obniżenia ciśnienia krwi utrzymywał się podczas przewlekłego leczenia i był niezależny od wieku, płci, wskaźnika masy ciała oraz przynależności do grupy etnicznej. Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu pojedynczej dawki produktu złożonego utrzymywało się przez 24 godziny. Po zakończeniu leczenia aliskirenem (aliskiren w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem lub bez), następował stopniowy powrót ciśnienia krwi do wartości wyjściowych (3-4 tygodnie) i nie stwierdzono dowodów na występowanie efektu z odbicia.

Działanie produktu Sprimeo HCT analizowano w badaniu z grupą kontrolną placebo z udziałem 2 762 pacjentów z nadciśnieniem, u których rozkurczowe ciśnienie krwi wynosiło ≥ 95 mmHg i < 110 mmHg (średnie ciśnienie krwi wynosiło 153,6/99,2 mmHg). W tym badaniu produkt Sprimeo HCT w dawkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg spowodował zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (skurczowe/rozkurczowe) odpowiednio o wartości od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg w porównaniu z obniżeniem o 7,5/6,9 mmHg w grupie placebo. Silniejsze obniżenie ciśnienia krwi po podaniu tych dawek produktu złożonego było również istotnie większe niż po podaniu odpowiednich dawek aliskirenu i hydrochlorotiazylu stosowanych osobno. Skojarzenie aliskirenu i hydrochlorotiazylu zneutralizowało zwiększenie aktywności reninowej osocza w reakcji na hydrochlorotiazyl.

Po podaniu leku pacjentom z nadciśnieniem, jak np. u pacjentów ze znacznym nadciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mmHg i (lub) rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 100 mmHg), produkt Sprimeo HCT w dawkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg podawany bez stopniowego zwiększania dawki po przejściu z monoterapii, odznaczał się istotnie większymi wskaźnikami kontroli ciśnienia skurczowego/rozkurczowego ($< 140/90$ mmHg) niż odpowiadające mu monoterapie. W tej populacji produkt Sprimeo HCT w dawce od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg powodował zależne od dawki zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o wartości od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, uzyskując tym samym istotną przewagę nad odpowiadającymi mu monoterapiami. Bezpieczeństwo stosowania leczenia złożonego było podobne jak w przypadku odpowiadających mu monoterapii, niezależnie od stopnia nadciśnienia bądź obecności lub braku dodatkowego ryzyka sercowo-naczyniowego. Niedociśnienie tętnicze i związane z nim działania niepożądane występowały niezbyt często w leczeniu produktem złożonym, a częstość ich występowania nie wzrastała u osób w podeszłym wieku.

W badaniu, do którego zrandomizowano 880 pacjentów nie uzyskujących wystarczającej odpowiedzi na leczenie aliskirenem w dawce 300 mg, podanie leku złożonego zawierającego aliskiren i hydrochlorotiazyl w dawce 300 mg/25 mg spowodowało obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 15,8/11,0 mmHg, co było znacznie silniejsze niż po zastosowaniu 300 mg aliskirenu w monoterapii. W badaniu, do którego zrandomizowano 722 pacjentów nie uzyskujących wystarczającej odpowiedzi na leczenie hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg, podanie leku złożonego zawierającego aliskiren i hydrochlorotiazyl w dawce 300 mg/25 mg spowodowało obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 16,78/10,7 mmHg, co było znacznie silniejsze niż po zastosowaniu samego hydrochlorotiazylu w dawce 25 mg.

W innym badaniu klinicznym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Sprimeo HCT były również oceniane w grupie 489 otyłych pacjentów z nadciśnieniem, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (wyjściowe ciśnienie skurczowe/rozkurczowe 149,4/96,8 mmHg). W tej trudnej do leczenia populacji, produkt Sprimeo HCT obniżył ciśnienie tętnicze krwi (skurczowe/rozkurczowe) o 15,8/11,9 mmHg w porównaniu do wartości 15,4/11,3 mmHg po podaniu irbesartanu/hydrochlorotiazylem, 13,6/10,3 mmHg po podaniu amlodypiny/hydrochlorotiazylem oraz 8,6/7,9 mmHg po podaniu hydrochlorotiazylem w monoterapii, przy podobnym bezpieczeństwie stosowania jak w przypadku monoterapii hydrochlorotiazylem.

W badaniu, do którego zrandomizowano 183 pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej ≥ 105 i < 120 mmHg), schemat leczenia aliskirenem z opcją dodania hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg okazał się bezpieczny i skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu są osiągane po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85%, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są one około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i wydalanie

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (po doustnym podaniu dawki znakowanej radioaktywnie wydalaniu podlega 91% dawki). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalane z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się trochę bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio $\sim 2,3$ i $\sim 2,6$ -krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości dawki. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Hydrochlorotiazylem

Wchłanianie

Proces wchłaniania hydrochlorotiazylem po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} ok. 2 h). Zwiększenie średniego pola powierzchni pod krzywą jest liniowe i proporcjonalne do dawki w zakresie terapeutycznym.

Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazylem, jeśli istnieje, ma minimalne znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazylem po podaniu doustnym wynosi 70%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg. Krążący we krwi hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 40-70%, głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd kumuluje się również w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność jego poziomu w osoczu.

Metabolizm i wydalanie

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest usuwany z osocza a jego okres półtrwania wynosi średnio 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji.

Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazylu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych.

Aliskiren/hydrochlorotiazyl

Po podaniu doustnym tabletek Sprimeo HCT, średni czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 1 godzinę w przypadku aliskirenu i 2,5 godziny w przypadku hydrochlorotiazylu.

Szybkość i zakres wchłaniania produktu Sprimeo HCT odpowiadają biodostępności aliskirenu i hydrochlorotiazylu podawanych osobno w monoterapii. Zaobserwowano, że wpływ spożywanego pokarmu na Sprimeo HCT jest podobny jak w przypadku osobnych monoterapii.

Charakterystyka u pacjentów

Wykazano, że produkt Sprimeo HCT jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym, stosowanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od ich płci, wieku, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u pacjentów z łagodną do umiarkowanej chorobą wątroby. Dlatego, nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej produktu Sprimeo HCT u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczonych produktem Sprimeo HCT. Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). W przypadku zaburzeń czynności nerek średnie szczytowe stężenia i wartości AUC hydrochlorotiazylu są zwiększone a szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazylu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC. Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²), a równoczesne stosowanie produktu Sprimeo HCT z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializoterapii. Podanie pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 300 mg aliskirenu było związane z bardzo niewielkimi zmianami w farmakokinetyce aliskirenu (zmiana w wartości C_{max} wynosiła mniej niż 1,2-krotność, zwiększenie wartości AUC wynosiło nie więcej niż 1,6-krotność) w porównaniu do odpowiadających im wartości u zdrowych ochotników. Czas przeprowadzenia hemodializy nie zmieniał w znaczący sposób farmakokinetyki aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli zastosowanie aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii jest konieczne, zmiana dawkowania u tych pacjentów nie ma uzasadnienia. Nie zaleca się jednak stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej produktu Sprimeo HCT u pacjentów w podeszłym wieku. Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorych na nadciśnienie, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami.

Brak danych farmakokinetycznych w populacji pediatrycznej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa z użyciem aliskirenu nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania podrażnień lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu. W 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznym nie stwierdzono działania rakotwórczego. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolakoraka kątncy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1 500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne. W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy u szczurów nie były zmienione.

W celu potwierdzenia stosowania hydrochlorotiazydu u ludzi, przeprowadzono badania przedkliniczne na gryzoniach, obejmujące *in vitro* oznaczenia genotoksyczności i toksycznego wpływu na układ rozrodczy oraz badania rakotwórczości. Dostępne są szczegółowe dane kliniczne dotyczące hydrochlorotiazydu i mają one odzwierciedlenie w poszczególnych punktach.

Wyniki badań toksyczności otrzymane w 2 i 13 tygodniu były spójne z obserwowanymi poprzednio dla aliskirenu lub hydrochlorotiazydu podawanych w monoterapii. Nie stwierdzono nowych lub niespodziewanych zmian, które miałyby znaczenie dla stosowania leku u ludzi. Podczas trwającego 13 tygodni badania toksyczności u szczurów zaobserwowano zwiększoną wakuolizację komórkową w strefie kłębuszkowej nadnerczy. Zmianę tę zaobserwowano u zwierząt, którym podawano hydrochlorotiazyd, natomiast nie zaobserwowano jej u zwierząt, którym podawano sam aliskiren lub podłoże. Brak dowodów potwierdzających nasilenie zmiany w przypadku stosowania leku złożonego zawierającego aliskiren i hydrochlorotiazyd; obserwowano ją w minimalnym nasileniu u wszystkich zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Laktoza jednowodna
Skrobia pszeniczna
Powidon
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk

Otoczka:

Talk
Hypromeloza
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PA/Alu/PVC - Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 7, 14, 28, 30, 50 lub 56 tabletek.

Opakowania zbiorcze zawierające 90, 98 lub 280 tabletek.

Blistry PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) - Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 lub 98 tabletek.

Opakowania jednostkowe (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 56 x 1 tabletek.

Opakowania zbiorcze zawierające 280 tabletek.

Opakowania zbiorcze (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 98 x 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań i dawki muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/021-040

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23.06.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze: Każda tabletki zawiera 25 mg laktozy jednowodnej oraz 24,5 skrobi pszenicznej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Fioletowo-biała, obustronnie wypukła, owalna tabletki powlekana z nadrukiem „CVT” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego u osób dorosłych.

Produkt Sprimeo HCT jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane aliskirenem lub hydrochlorotiazydem stosowanymi w monoterapii.

Sprimeo HCT można również zastosować zamiast dwóch osobnych leków u pacjentów, których ciśnienie krwi jest wystarczająco kontrolowane aliskirenem oraz hydrochlorotiazydem, stosowanymi jednocześnie w takich samych dawkach jak w leku złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka produktu Sprimeo HCT wynosi jedną tabletkę raz na dobę. Sprimeo HCT należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy spożywać soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Sprimeo HCT.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie widoczne w ciągu 1 tygodnia leczenia, a maksymalny efekt leczenia obserwuje się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni.

Dawkowanie u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane aliskirenem lub hydrochlorotiazydem stosowanymi w monoterapii

Przed zmianą na lek złożony o ustalonej dawce, zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego z dwóch składników. O ile jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na lek złożony o ustalonej dawce.

Produkt Sprimeo HCT 300 mg /12,5 mg można podawać pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą aliskirenu 300 mg lub hydrochlorotiazydu 12,5 mg w monoterapii lub za pomocą produktu Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Jeśli po upływie 2-4 tygodni leczenia nie uzyska się kontroli ciśnienia tętniczego krwi, dawkę produktu Sprimeo HCT można zwiększyć do dawki maksymalnej wynoszącej 300 mg/25 mg na dobę. Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb danego pacjenta i jego odpowiedzi na leczenie.

Dawkowanie w leczeniu zastępczym

Dla wygody, u pacjentów otrzymujących aliskiren i hydrochlorotiazyd w postaci oddzielnych tabletek można zastosować leczenie produktem złożonym Sprimeo HCT zawierającym tę samą dawkę każdego z tych składników.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazidu, stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Równoczesne stosowanie produktu Sprimeo HCTB z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana dawka początkowa aliskirenu wynosi 150 mg. U większości pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano istotnego klinicznie dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zwiększeniu dawki do 300 mg.

Dzieci i młodzież

Produkt Sprimeo HCT nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1), lub na inne substancje będące pochodnymi sulfonamidów.
- Obrzęk naczynioruchowy po aliskirenie w wywiadzie.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Bezmocz.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Równoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną i itrakonazolem, dwoma bardzo silnie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), oraz innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (np. chinidyną) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- Równoczesne stosowanie aliskirenu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

U osób podatnych, szczególnie jeśli stosowały łącznie produkty lecznicze wpływające na ten układ, zgłaszano niedociśnienie, omdlenie, udar, hiperkaliemię oraz zmiany w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w efekcie połączenia aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB).

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z ARB lub inhibitorami ACE jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3).

Niewydolność serca

U pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca (klasy III lub IV wg NYHA – ang. New York Heart Association) należy zachować ostrożność stosując aliskiren. U pacjentów z niewydolnością serca należy zachować ostrożność stosując produkt Sprimeo HCT ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Obrzęk naczynioruchowy

Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, u pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny) (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia aliskirenem (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować ostrożność zalecając aliskiren pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz należy ich uważnie monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8), a w szczególności na początku leczenia.

W razie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, należy natychmiast przerwać stosowanie leku i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zachowania drożności dróg oddechowych.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów z niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, takich jak otrzymujący duże dawki leków moczopędnych, po rozpoczęciu leczenia produktem Sprimeo HCT może wystąpić objawowe niedociśnienie. Sprimeo HCT można stosować jedynie po wyrównaniu wcześniej występującego niedoboru sodu i (lub) niedoboru płynów.

Zaburzenie równowagi elektrolitowej

Stosowanie produktu Sprimeo HCT można rozpocząć dopiero po wyrównaniu hipokaliemii i jakiegokolwiek występującej równocześnie hipomagnezdem. Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hipokaliemii lub nasilić wcześniej występującą hipokaliemię. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami, którym towarzyszy zwiększona utrata potasu, na przykład w przypadku nefropatii z utratą soli lub przednerkowym (kardiogennym) upośledzeniem czynności nerek. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazidu rozwinie się hipokaliemia, należy przerwać stosowanie produktu Sprimeo HCT do czasu uzyskania stabilnej równowagi potasowej. Pomimo tego, że hipokaliemia może być spowodowana przyjmowaniem tiazydowych leków moczopędnych, równoczesne przyjmowanie aliskirenu może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną lekami moczopędnymi. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów poddawanych szybkiej diurezie, pacjentów przyjmujących nieodpowiednią ilość elektrolitów z pożywieniem oraz u pacjentów równocześnie leczonych kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Odwrotnie, po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów stosujących aliskiren. Zmianę tę może nasilać równoczesne stosowanie innych środków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub ARB jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.5 i 4.8).

Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej lub nasilić wcześniej występującą hiponatremię. Obserwowano hiponatremię, której towarzyszyły objawy neurologiczne (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Stosowanie hydrochlorotiazidu można rozpocząć dopiero po wyrównaniu występującej wcześniej hiponatremii. Jeśli podczas stosowania produktu Sprimeo HCT rozwinie się ciężka lub nagła hiponatremia, należy przerwać jego stosowanie do czasu normalizacji stężenia sodu we krwi.

Nie istnieją dane świadczące o tym, że przyjmowanie produktu Sprimeo HCT mogłoby zmniejszyć lub chronić przed hiponatremią wywołaną lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest zwykle niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy okresowo monitorować celem wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej, szczególnie potasu, sodu i magnezu.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Sprimeo HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Sprimeo HCT wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie z moczem magnezu, co może spowodować hipomagnezdem (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki

Tiazydowe leki moczopędne mogą przyspieszać wystąpienie azotemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Podczas stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowo monitorować stężenie elektrolitów w surowicy krwi, w tym potasu, kreatyniny oraz kwasu moczowego. Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub bezmoczem (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR jest ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów we wczesnym okresie po przeszczepie nerki.

Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, należy zachować ostrożność stosując aliskiren u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. wskutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby, cukrzyca lub choroby nerek. Równoczesne stosowanie aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność stosując tiazydy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany w równowadze płynów i elektrolitów mogą spowodować gwałtowne wystąpienie śpiączki wątrobowej. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt Sprimeo HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Umiarkowane inhibitory P-gp

Jednoczesne stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg z ketokonazolem w dawce 200 mg lub werapamilem w dawce 240 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z umiarkowanymi inhibitorami P-gp, takimi jak ketokonazol lub werapamil (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu komory lewej

Podobnie, jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, bądź kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Zwężenie tętnicy nerkowej i nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Nie istnieją dane z kontrolowanych badań klinicznych dotyczące stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej nerki. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie leku.

Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego toczenia rumieniowatego pod wpływem tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu.

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów chorych na cukrzycę może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych. Równoczesne stosowanie produktu Sprimeo HCT z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Sprimeo HCT jest przeciwwskazane w przypadku występowania objawowej hiperurykemii (patrz punkt 4.3). Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi ze względu na zmniejszony klirens kwasu moczowego, oraz powodować lub nasilać hiperurykemię, jak również prowadzić do wystąpienia dny moczanowej u podatnych pacjentów.

Tiazidy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą powodować okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Sprimeo HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Sprimeo HCT wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia produktem Sprimeo HCT wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii lekiem moczopędnym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

Jaskra ostra zamykającego się kąta

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, kojarzono z reakcją idiosynkratyczną powodującą ostrą przemijającą miopię oraz jaskrę ostrą zamykającego się kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu godzin do tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona jaskra ostra zamykającego się kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania hydrochlorotiazydu tak szybko jak to tylko jest możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane należy rozważyć szybkie leczenie lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu jaskry ostrej zamykającego się kąta może należeć alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Ogólne

W przypadku wystąpienia ciężkiej i uporczywej biegunki, należy przerwać stosowanie produktu Sprimeo HCT.

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą niedokrwioną lub zaburzeniami ukrwienia ośrodkowego układu nerwowego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd, reakcje te występują jednak częściej u pacjentów z alergią lub astmą.

Substancje pomocnicze

Produkt Sprimeo HCT zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt Sprimeo HCT zawiera skrobię pszeniczną. Lek jest odpowiedni dla osób z chorobą trzewną (celiaką). Leku nie powinni stosować pacjenci z alergią na pszenicę (inną niż choroba trzewna).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu Sprimeo HCT

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy: Działanie aliskirenu oszczędzające potas zmniejsza utratę potasu wywołaną przez hydrochlorotiazyd. Jednakże, przypuszcza się, że wpływ hydrochlorotiazynu na stężenie potasu w surowicy krwi może być wzmożony przez inne leki powodujące utratę potasu oraz hipokaliemię (np. inne leki moczopędne powodujące zwiększone wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G, pochodne kwasu salicylowego). Odwrotnie, równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi: W przypadku jednoczesnego stosowania produktu Sprimeo HCT z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksigenazy-2 (inhibitory COX-2), kwas acetylosalicylowy i nieselektywne NLPZ: Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. NLPZ mogą również osłabiać działanie moczopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazynu.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu i hydrochlorotiazydu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Sprimeo HCT z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe: Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Sprimeo HCT może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Dodatkowe informacje o interakcjach aliskirenu

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Produkty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych dotyczących aliskirenu to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, fenofibrat, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu, digoksyna, metformina, amlodypina, atorwastatyna, cymetydyna i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji. Dlatego też, nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu oraz ww. równolegle podawanych leków.

Interakcje z glikoproteiną P: W badaniach przedklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. efflux system) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią. Ryfampicyna, która jest induktorem glikoproteiny P, w badaniu klinicznym zmniejszyła dostępność biologiczną aliskirenu o ok. 50%. Inne induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem, wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

Silne inhibitory P-gp: W badaniu interakcji po podaniu dawki pojedynczej z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cyklosporyna w dawkach wynoszących 200 mg oraz 600 mg zwiększa wartość C_{\max} aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Wzrost ten może być większy w przypadku większych dawek aliskirenu. U zdrowych ochotników, itrakonazol w dawce 100 mg zwiększa wartość AUC i C_{\max} aliskirenu w dawce 150 mg odpowiednio 6,5-krotnie oraz 5,8-krotnie. Dlatego, jednoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Umiarkowane inhibitory P-gp: Jednoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg lub werapamilu w dawce 240 mg z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu lub werapamilu będzie mieścić się w granicach wartości osiągniętych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. W badaniach przedklinicznych wskazano, że jednoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem, werapamilem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

Substraty lub słabe inhibitory P-gp: Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, amlodypiną ani cymetydyną. Wartości AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg.

Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP): Badania przedkliniczne wskazują, że aliskiren może być substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania mogą wystąpić interakcje pomiędzy lekami hamującymi OATP i aliskirenem (patrz interakcje z Sokiem grejpfrutowym).

Sok grejpfrutowy: Podawanie soku grejpfrutowego z aliskirenem powodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{max} aliskirenu. Jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 61%, a jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 300 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 38%. Zmniejszenie to jest prawdopodobnie spowodowane hamowaniem przez sok grejpfrutowy polipeptydów transportujących aniony organiczne, które wychwytyją aliskiren w przewodzie pokarmowym. Dlatego, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, nie należy spożywać soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Primeo HCT.

Furosemid: Gdy aliskiren podawano jednocześnie z furosemidem, wartości AUC i C_{max} furosemidu zmniejszyły się odpowiednio o 28% i 49%. Dlatego, aby uniknąć potencjalnego zmniejszenia korzyści z leczenia z powodu gromadzenia płynów, zaleca się monitorowanie działania w czasie rozpoczęcia leczenia i dostosowywania dawki furosemidu.

Warfaryna: Wpływ aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny nie był oceniany.

Interakcje z pokarmem: Wykazano, że pokarmy o dużej zawartości tłuszczu znacznie zmniejszają wchłanianie aliskirenu.

Dodatkowe informacje o interakcjach hydrochlorotiazydu

Podane poniżej leki mogą wchodzić w interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi w przypadku równoległego stosowania:

Lit: Tiazidy zmniejszają klirens nerkowy litu, z tego względu stosowanie hydrochlorotiazydu może zwiększać ryzyko zatrucia litem. Nie zaleca się równoczesnego podawania litu oraz hydrochlorotiazydu. W razie konieczności stosowania obydwu leków, należy rzetelnie monitorować stężenie litu w surowicy krwi.

Produkty lecznicze, które mogą wywołać torsade de pointes: Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując hydrochlorotiazyd w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wywołać *torsade de pointes*, szczególnie z lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia i III oraz z niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy krwi: Działanie leków moczopędnych polegające na zmniejszaniu stężenia sodu mogą nasilać następujące równocześnie podawane produkty lecznicze: leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność.

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina): Hydrochlorotiazyd może osłabiać odpowiedź na aminy presyjne, takie jak noradrenalina. Znaczenie kliniczne tego działania jest wątpliwe i nie jest wystarczające do wykluczenia ich stosowania.

Digoksyna i inne glikozydy naparstnicy: Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydowe leki moczopędne jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy.

Witamina D i sole wapnia: Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Równoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. nadczynnością przytarczyc, guzami o charakterze nowotworowym lub stanami zależnymi od witaminy D), poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

Środki o działaniu przeciwcukrzycowym (np. insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe): Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych o działaniu przeciwcukrzycowym (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając metforminę, ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd: Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu.

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej: Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego powodu może wystąpić konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfipirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Leki przeciwocholinergiczne i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na motorykę przewodu pokarmowego: Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może się zwiększyć pod wpływem leków przeciwocholinergicznych (np. atropina, biperyden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia motoryki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Odwrotnie, można oczekiwać, że substancje prokinetyczne, takie jak cyzapryd mogą zmniejszać dostępność biologiczną leków moczopędnych z grupy tiazydów.

Amantadyna: Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych amantadyny.

Żywyce jonowymiennie: Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, czego skutkiem może być niepełne działanie terapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednak rozłożenie w czasie dawkowania hydrochlorotiazydu i żywicy, np. poprzez podanie hydrochlorotiazydu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy, mogłoby potencjalnie zminimalizować interakcję.

Leki cytotoksyczne: Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu i metotreksatu) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe: Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe takich jak pochodne kurary.

Alkohol, barbiturany i leki narkotyczne: Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych równocześnie z substancjami, które również wywierają działanie obniżające ciśnienie krwi (np. poprzez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub poprzez bezpośrednie rozszerzenie naczyń) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metylodopa: Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej w przypadku leczenia skojarzonego metylo dopą i hydrochlorotiazylem.

Jodowe środki kontrastujące: U pacjentów z odwodnieniem wywołanym lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków pacjenta należy ponownie nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Alskiren nie miał działania teratogennego u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów i śmierć noworodków podczas stosowania w drugim i trzecim trymestrze. Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania farmakologicznego hydrochlorotiazylu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz małopłytkowość.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w celu leczenia obrzeka ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza krwi oraz hipoperfuzji łożyskowej, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w leczeniu samoistnego nadciśnienia u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leczenia.

Dotychczas nie przeprowadzono specjalistycznych badań klinicznych z tym produktem złożonym, dlatego też nie należy stosować produktu Sprimeo HCT w pierwszym trymestrze ciąży lub u kobiet planujących ciążę, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Przed planowaną ciążą należy zmienić leczenie na inne dogodnie leczenie zastępcze. W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, stosowanie produktu Sprimeo HCT należy przerwać tak szybko jak jest to możliwe.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alskiren przenika do mleka kobiecego. Alskiren przenika do mleka karmiących samic szczura.

Hydrochlorotiazyl przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazidy stosowane w dużych dawkach powodując znaczną diurezę mogą hamować laktację.

Nie zaleca się stosowania produktu Sprimeo HCT w czasie karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Sprimeo HCT w czasie karmienia piersią, należy stosować jak najmniejsze dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jest mało prawdopodobne aby produkt Sprimeo HCT wpływał na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Jednak, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że w czasie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Aliskiren/hydrochlorotiazd- produkt złożony

Produkt Sprimeo HCT oceniano pod kątem bezpieczeństwa stosowania w 9 badaniach klinicznych u ponad 3 900 pacjentów, w tym u 700 pacjentów leczonych przez ponad 6 miesięcy oraz u 190 leczonych przez ponad 1 rok. Częstość występowania działań niepożądanych nie wykazywała związku z płcią, wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, rasą lub przynależnością do danej grupy etnicznej. Leczenie produktem Sprimeo HCT powodowało występowanie działań niepożądanych z częstością podobną do placebo w zakresie dawek do 300 mg/25 mg. Działania niepożądane były na ogół łagodne i przemijające i tylko w rzadkich przypadkach wymagały przerwania leczenia. Najczęściej występującym działaniem niepożądanim obserwowanym w czasie stosowania leku Sprimeo HCT jest biegunka. Działania niepożądane zgłaszane poprzednio dla jednego z poszczególnych składników wchodzących w skład produktu Sprimeo HCT (aliskiren i hydrochlorotiazyd) i wymienione w akapitach dotyczących poszczególnych składników mogą również wystąpić w przypadku stosowania produktu Sprimeo HCT.

Częstość działań niepożądanych leku wymiona poniżej jest uporządkowana zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Biegunka

Biegunka: Biegunka jest zależnym od dawki działaniem niepożądanim aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych, częstość występowania biegunki u pacjentów leczonych produktem Sprimeo HCT wynosiła 1,3% w porównaniu do 1,4% dla pacjentów leczonych aliskirenem lub 1,9% dla pacjentów leczonych hydrochlorotiazylem.

Stężenie potasu w surowicy krwi: W dużym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, przeciwstawne wpływy aliskirenu (150 mg lub 300 mg) i hydrochlorotiazylu (12,5 mg lub 25 mg) na stężenie potasu w surowicy krwi, w przybliżeniu równoważyły się u wielu pacjentów. W przypadku innych pacjentów, jeden lub drugi wpływ może być dominujący. U pacjentów z grupy ryzyka, należy wykonywać w stosownych odstępach czasu okresowe oznaczanie stężenia potasu w surowicy krwi w celu wykrycia prawdopodobnego zaburzenia równowagi elektrolitowej (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dodatkowa informacja o poszczególnych składnikach

Inne działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla poszczególnych składników mogą wystąpić podczas stosowania produktu Sprimeo HCT, nawet jeśli nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych.

Aliskiren

Leczenie aliskirenem powodowało występowanie działań niepożądanych z częstością podobną do placebo w zakresie dawek do 300 mg. Działania niepożądane były na ogół łagodne i przemijające i tylko w rzadkich przypadkach wymagały przerwania leczenia. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym leku jest biegunka.

Znane działania niepożądane dla aliskirenu przedstawiono w poniższej tabeli stosując taką samą konwencję jaka została opisana poprzednio dla leku złożonego.

Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często:	Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Biegunka
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Wysypka, ciężkie skórne działania niepożądane, w tym martwica toksyczno-rozplywna naskórka i zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	Ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często:	Hiperkaliemia
Rzadko:	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu
Rzadko:	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

W czasie leczenia aliskirenem występowały: obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości. W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia aliskirenem obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości występowały rzadko, z częstością porównywalną do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia komparatorami.

Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARA)).

Reakcje nadwrażliwości zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypka, świąd, pokrzywka lub obrzęk twarzy, kończyn, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy) pacjent powinien przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie bólu stawów. W niektórych przypadkach był on związany z reakcją nadwrażliwości.

Hemoglobina i hematokryt: Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procenta). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych leków działających na układ renina-angiotensyna, takich jak inhibitory ACE i ARA.

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również obrzęk naczynioruchowy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi oraz ciężkie skórne działania niepożądane, w tym martwica toksyczno-rozplywna naskórka i reakcje w obrębie błony śluzowej jamy ustnej.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd był powszechnie przepisywany przez wiele lat, często w większych dawkach niż zawarte w produkcie Sprimeo HCT. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazylem, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko:	Małopłytkowość, występująca niekiedy z plamicą
Bardzo rzadko:	Agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia
Nieznana:	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko:	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hipokaliemia
Często:	Hiperurykemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Rzadko:	Hiperkalcemia, hipoglikemia, pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej
Bardzo rzadko:	Zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko:	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko:	Zawroty głowy, ból głowy, parestezje
Zaburzenia oka	
Rzadko:	Zaburzenia widzenia
Nieznana:	Jaskra ostra zamykającego się kąta
Zaburzenia serca	
Rzadko:	Arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko:	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Zmniejszony apetyt, łagodne nudności i wymioty
Rzadko:	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcie, biegunka
Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko:	Cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczka
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Pokrzywka i inne formy wysypki
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości na światło
Bardzo rzadko:	Skórne reakcje tocznio-podobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego, martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczna martwica naskórka
Nieznana:	Rumień wielopostaciowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana: Skurcz mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana: Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana: Osłabienie, gorączka

Badania diagnostyczne

Bardzo często: Zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów

Rzadko: Cukromocz

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu Sprimeo HCT. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu związane jest z niedoborem elektrolitów (hipokaliemią, hipochloremią, hiponatremią) oraz odwodnieniem spowodowanym wzmoczoną diurezą. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania należą mdłości i senność. Hipokaliemia może spowodować skurcze mięśni i (lub) wyraźne zaburzenia rytmu serca związane z równoczesnym przyjmowaniem glikozydów naporstnicy lub pewnych leków przeciwaritmicznych. W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializoterapii, klirens nerkowy w czasie dializy był mały (<2% wartości klirensu po podaniu doustnym). Dlatego dializa nie jest uznawana za właściwą metodę leczenia przedawkowania aliskirenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor reniny (aliskiren) w skojarzeniu z lekami moczopędnymi (hydrochlorotiazyd), kod ATC: C09XA52

Sprimeo HCT jest skojarzeniem dwóch związków o działaniu przeciwnadciśnieniowym w celu kontrolowania ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: aliskiren należy do grupy bezpośrednich inhibitorów reniny, a hydrochlorotiazyd do grupy tiazydowych leków moczopędnych. Skojarzenie tych substancji o wzajemnie uzupełniającym się mechanizmie działania powoduje addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie krwi w stopniu większym niż po podaniu każdej z tych substancji osobno.

Aliskiren

Aliskiren jest czynnym po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron w punkcie aktywacji, blokując przekształcenie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory enzymu przekształcającego angiotensynę (ACE) i antagoniści receptora angiotensyny II (ARB)) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne wpływu na aktywność reninową osocza nie są znane.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku peak-to-trough dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia (12 miesięcy) i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Dostępne są wyniki badań z zastosowaniem leczenia skojarzonego, gdy aliskiren stosowano w skojarzeniu z lekiem moczopędnym- hydrochlorotiazylem, antagonistą kanału wapniowego- amlodypiną oraz lekiem beta-adrenolitycznym- atenololem. Wymienione leczenie skojarzone były skuteczne i dobrze tolerowane.

W 9-miesięcznym badaniu równoważności z udziałem 901 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z pierwotnym nadciśnieniem skurczowym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aliskirenem porównywano z leczeniem ramiprylem. Aliskiren w dawce 150 mg lub 300 mg na dobę lub ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę podawano przez 36 tygodni wraz z nieobowiązkowym leczeniem wspomagającym hydrochlorotiazylem (w dawce 12,5 mg lub 25 mg) w 12 tygodniu i amlodypiną (w dawce 5 mg lub 10 mg) w 22 tygodniu. W ciągu 12 tygodni, monoterapia aliskirenem spowodowała zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 14,0/5,1 mmHg w porównaniu ze zmniejszeniem o 11,6/3,6 mmHg w wyniku leczenia ramiprylem, z zachowaną zgodnością w zakresie równoważności aliskirenu i ramiprylu w wybranych dawkach, a różnice w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym były istotne statystycznie. W obu grupach odnotowano porównywalną tolerancję leczenia, jednak wśród pacjentów otrzymujących ramipryl kaszel zgłaszano częściej niż w grupie aliskirenu (14,2% w porównaniu z 4,4%), natomiast biegunka występowała częściej wśród pacjentów otrzymujących aliskiren niż u osób leczonych ramiprylem (6,6% w porównaniu z 5,0%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem 754 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (≥ 65 lat) oraz w bardzo podeszłym wieku (30% ≥ 75 lat) aliskiren w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 300 mg powodował istotne statystycznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 150 mg. Wszystkie trzy dawki były dobrze tolerowane zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów w bardzo podeszłym wieku.

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki, ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory o etiologii niedokrwiennej, w leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości późnoskurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

Złożona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtarzających się zawałów serca, udarów i nagłego zgonu po reanimacji była podobna w grupie aliskirenu oraz w grupie placebo. Jednakże, u pacjentów otrzymujących aliskiren obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkalemii, niedociśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR <60 ml/min/1,73 m²] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Wstępne wyniki badania wskazywały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosi 1,09 dla placebo (przedział ufności 95%: 0,97; 1,22, dwustronny p=0,17). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo w odniesieniu do powikłań ze strony nerek (4,7% w porównaniu z 3,3%), hiperkalemii (36,9% w porównaniu z 27,1%), niedociśnienia (18,4% w porównaniu z 14,6%) i udaru mózgu (2,7% w porównaniu z 2,0%). Zwiększona częstość występowania udaru mózgu niezakończonych zgonem była większa u pacjentów z niewydolnością nerek.

Hydrochlorotiazyd

Leki moczopędne z grupy tiazydów działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, będący głównym miejscem wiązania dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na⁺Cl⁻ poprzez konkurowanie o miejsca Cl⁻, w wyniku czego wpływają one na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w ilościach w przybliżeniu równoważnych, oraz pośrednio przez to działanie moczopędne zmniejszając objętość osocza, co następnie zwiększa aktywność reninową osocza, wydzielanie aldosteronu, wydalanie potasu z moczem i zmniejsza stężenie potasu we krwi.

Aliskiren/hydrochlorotiazyd

W badaniach klinicznych produkt Sprimeo HCT podawano raz na dobę ponad 3 900 pacjentom z nadciśnieniem.

U pacjentów z nadciśnieniem podawanie produktu Sprimeo HCT raz na dobę spowodowało zależne od dawki obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, a efekt ten utrzymywał się przez cały 24-godzinny odstęp pomiędzy dawkami. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest w dużym stopniu widoczne w ciągu pierwszego tygodnia leczenia, a maksymalny efekt terapii występuje na ogół po 4 tygodniach. Efekt obniżenia ciśnienia krwi utrzymywał się podczas przewlekłego leczenia i był niezależny od wieku, płci, wskaźnika masy ciała oraz przynależności do grupy etnicznej. Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu pojedynczej dawki produktu złożonego utrzymywało się przez 24 godziny. Po zakończeniu leczenia aliskirenem (aliskiren w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem lub bez), następował stopniowy powrót ciśnienia krwi do wartości wyjściowych (3-4 tygodnie) i nie stwierdzono dowodów na występowanie efektu z odbicia.

Działanie produktu Sprimeo HCT analizowano w badaniu z grupą kontrolną placebo z udziałem 2 762 pacjentów z nadciśnieniem, u których rozkurczowe ciśnienie krwi wynosiło ≥ 95 mmHg i < 110 mmHg (średnie ciśnienie krwi wynosiło 153,6/99,2 mmHg). W tym badaniu produkt Sprimeo HCT w dawkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg spowodował zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (skurczowe/rozkurczowe) odpowiednio o wartości od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg w porównaniu z obniżeniem o 7,5/6,9 mmHg w grupie placebo. Silniejsze obniżenie ciśnienia krwi po podaniu tych dawek produktu złożonego było również istotnie większe niż po podaniu odpowiednich dawek aliskirenu i hydrochlorotiazylu stosowanych osobno. Skojarzenie aliskirenu i hydrochlorotiazylu zneutralizowało zwiększenie aktywności reninowej osocza w reakcji na hydrochlorotiazyl.

Po podaniu leku pacjentom z nadciśnieniem, jak np. u pacjentów ze znacznym nadciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mmHg i (lub) rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 100 mmHg), produkt Sprimeo HCT w dawkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg podawany bez stopniowego zwiększania dawki po przejściu z monoterapii, odznaczał się istotnie większymi wskaźnikami kontroli ciśnienia skurczowego/rozkurczowego ($< 140/90$ mmHg) niż odpowiadające mu monoterapie. W tej populacji produkt Sprimeo HCT w dawce od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg powodował zależne od dawki zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o wartości od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, uzyskując tym samym istotną przewagę nad odpowiadającymi mu monoterapiami. Bezpieczeństwo stosowania leczenia złożonego było podobne jak w przypadku odpowiadających mu monoterapii, niezależnie od stopnia nadciśnienia bądź obecności lub braku dodatkowego ryzyka sercowo-naczyniowego. Niedociśnienie tętnicze i związane z nim działania niepożądane występowały niezbyt często w leczeniu produktem złożonym, a częstość ich występowania nie wzrastała u osób w podeszłym wieku.

W badaniu, do którego zrandomizowano 880 pacjentów nie uzyskujących wystarczającej odpowiedzi na leczenie aliskirenem w dawce 300 mg, podanie leku złożonego zawierającego aliskiren i hydrochlorotiazyl w dawce 300 mg/25 mg spowodowało obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 15,8/11,0 mmHg, co było znacznie silniejsze niż po zastosowaniu 300 mg aliskirenu w monoterapii. W badaniu, do którego zrandomizowano 722 pacjentów nie uzyskujących wystarczającej odpowiedzi na leczenie hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg, podanie leku złożonego zawierającego aliskiren i hydrochlorotiazyl w dawce 300 mg/25 mg spowodowało obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 16,78/10,7 mmHg, co było znacznie silniejsze niż po zastosowaniu samego hydrochlorotiazylu w dawce 25 mg.

W innym badaniu klinicznym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Sprimeo HCT były również oceniane w grupie 489 otyłych pacjentów z nadciśnieniem, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (wyjściowe ciśnienie skurczowe/rozkurczowe 149,4/96,8 mmHg). W tej trudnej do leczenia populacji, produkt Sprimeo HCT obniżył ciśnienie tętnicze krwi (skurczowe/rozkurczowe) o 15,8/11,9 mmHg w porównaniu do wartości 15,4/11,3 mmHg po podaniu irbesartanu/hydrochlorotiazylem, 13,6/10,3 mmHg po podaniu amlodypiny/hydrochlorotiazylem oraz 8,6/7,9 mmHg po podaniu hydrochlorotiazylem w monoterapii, przy podobnym bezpieczeństwie stosowania jak w przypadku monoterapii hydrochlorotiazylem.

W badaniu, do którego zrandomizowano 183 pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej ≥ 105 i < 120 mmHg), schemat leczenia aliskirenem z opcją dodania hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg okazał się bezpieczny i skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu są osiągane po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85%, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są one około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i wydalanie

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (po doustnym podaniu dawki znakowanej radioaktywnie wydalaniu podlega 91% dawki). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalane z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się trochę bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio $\sim 2,3$ i $\sim 2,6$ -krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości dawki. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Hydrochlorotiazyl

Wchłanianie

Proces wchłaniania hydrochlorotiazylem po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} ok. 2 h). Zwiększenie średniego pola powierzchni pod krzywą jest liniowe i proporcjonalne do dawki w zakresie terapeutycznym.

Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazylem, jeśli istnieje, ma minimalne znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazylem po podaniu doustnym wynosi 70%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg. Krążący we krwi hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 40-70%, głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd kumuluje się również w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność jego poziomu w osoczu.

Metabolizm i wydalanie

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest usuwany z osocza a jego okres półtrwania wynosi średnio 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji.

Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazylu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzieleniu do kanalików nerkowych.

Aliskiren/hydrochlorotiazyl

Po podaniu doustnym tabletek Sprimeo HCT, średni czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 1 godzinę w przypadku aliskirenu i 2,5 godziny w przypadku hydrochlorotiazylu.

Szybkość i zakres wchłaniania produktu Sprimeo HCT odpowiadają biodostępności aliskirenu i hydrochlorotiazylu podawanych osobno w monoterapii. Zaobserwowano, że wpływ spożywanego pokarmu na Sprimeo HCT jest podobny jak w przypadku osobnych monoterapii.

Charakterystyka u pacjentów

Wykazano, że produkt Sprimeo HCT jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym, stosowanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od ich płci, wieku, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u pacjentów z łagodną do umiarkowanej chorobą wątroby. Dlatego, nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej produktu Sprimeo HCT u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczonych produktem Sprimeo HCT. Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). W przypadku zaburzeń czynności nerek średnie szczytowe stężenia i wartości AUC hydrochlorotiazylu są zwiększone a szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazylu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC. Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²), a równoczesne stosowanie produktu Sprimeo HCT z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializoterapii. Podanie pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 300 mg aliskirenu było związane z bardzo niewielkimi zmianami w farmakokinetyce aliskirenu (zmiana w wartości C_{max} wynosiła mniej niż 1,2-krotność, zwiększenie wartości AUC wynosiło nie więcej niż 1,6-krotność) w porównaniu do odpowiadających im wartości u zdrowych ochotników. Czas przeprowadzenia hemodializy nie zmieniał w znaczący sposób farmakokinetyki aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli zastosowanie aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii jest konieczne, zmiana dawkowania u tych pacjentów nie ma uzasadnienia. Nie zaleca się jednak stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej produktu Sprimeo HCT u pacjentów w podeszłym wieku. Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorych na nadciśnienie, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami.

Brak danych farmakokinetycznych w populacji pediatrycznej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa z użyciem aliskirenu nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania podrażnień lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu. W 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznym nie stwierdzono działania rakotwórczego. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolakoraka kątncy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1 500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne. W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy u szczurów nie były zmienione.

W celu potwierdzenia stosowania hydrochlorotiazydu u ludzi, przeprowadzono badania przedkliniczne na gryzoniach, obejmujące *in vitro* oznaczenia genotoksyczności i toksycznego wpływu na układ rozrodczy oraz badania rakotwórczości. Dostępne są szczegółowe dane kliniczne dotyczące hydrochlorotiazydu i mają one odzwierciedlenie w poszczególnych punktach.

Wyniki badań toksyczności otrzymane w 2 i 13 tygodniu były spójne z obserwowanymi poprzednio dla aliskirenu lub hydrochlorotiazydu podawanych w monoterapii. Nie stwierdzono nowych lub niespodziewanych zmian, które miałyby znaczenie dla stosowania leku u ludzi. Podczas trwającego 13 tygodni badania toksyczności u szczurów zaobserwowano zwiększoną wakuolizację komórkową w strefie kłębuszkowej nadnerczy. Zmianę tę zaobserwowano u zwierząt, którym podawano hydrochlorotiazyd, natomiast nie zaobserwowano jej u zwierząt, którym podawano sam aliskiren lub podłoże. Brak dowodów potwierdzających nasilenie zmiany w przypadku stosowania leku złożonego zawierającego aliskiren i hydrochlorotiazyd; obserwowano ją w minimalnym nasileniu u wszystkich zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Laktoza jednowodna
Skrobia pszeniczna
Powidon
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk

Otoczka:

Talk
Hypromeloza
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PA/Alu/PVC - Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 7, 14, 28, 30, 50 lub 56 tabletek.

Opakowania zbiorcze zawierające 90, 98 lub 280 tabletek.

Blistry PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) - Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 lub 98 tabletek.

Opakowania jednostkowe (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 56 x 1 tabletek.

Opakowania zbiorcze zawierające 280 tabletek.

Opakowania zbiorcze (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 98 x 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań i dawki muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/041-060

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23.06.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze: Każda tabletki zawiera 50 mg laktozy jednowodnej oraz 49 mg skrobi pszenicznej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Jasnożółta, obustronnie wypukła, owalna tabletki powlekana z nadrukiem „CVV” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego u osób dorosłych.

Produkt Sprimeo HCT jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane aliskirenem lub hydrochlorotiazydem stosowanymi w monoterapii.

Sprimeo HCT można również zastosować zamiast dwóch osobnych leków u pacjentów, których ciśnienie krwi jest wystarczająco kontrolowane aliskirenem oraz hydrochlorotiazydem, stosowanymi jednocześnie w takich samych dawkach jak w leku złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka produktu Sprimeo HCT wynosi jedną tabletkę raz na dobę. Sprimeo HCT należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy spożywać soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Sprimeo HCT.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie widoczne w ciągu 1 tygodnia leczenia, a maksymalny efekt leczenia obserwuje się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni.

Dawkowanie u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane aliskirenem lub hydrochlorotiazydem stosowanymi w monoterapii

Przed zmianą na lek złożony o ustalonej dawce, zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego z dwóch składników. O ile jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na lek złożony o ustalonej dawce.

Produkt Sprimeo HCT 300 mg /25 mg można podawać pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą aliskirenu 300 mg lub hydrochlorotiazydu 25 mg w monoterapii lub za pomocą produktu Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg lub Sprimeo HCT 150 mg/25 mg.

Jeśli po upływie 2-4 tygodni leczenia nie uzyska się kontroli ciśnienia tętniczego krwi, dawkę produktu Sprimeo HCT można zwiększyć do dawki maksymalnej wynoszącej 300 mg/25 mg na dobę. Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb danego pacjenta i jego odpowiedzi na leczenie.

Dawkowanie w leczeniu zastępczym

Dla wygody, u pacjentów otrzymujących aliskiren i hydrochlorotiazyd w postaci oddzielnych tabletek można zastosować leczenie produktem złożonym Sprimeo HCT zawierającym tę samą dawkę każdego z tych składników.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazyd, stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Równoczesne stosowanie produktu Sprimeo HCT z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana dawka początkowa aliskirenu wynosi 150 mg. U większości pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano istotnego klinicznie dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zwiększeniu dawki do 300 mg.

Dzieci i młodzież

Produkt Sprimeo HCT nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1), lub na inne substancje będące pochodnymi sulfonamidów.
- Obrzęk naczynioruchowy po aliskiren w wywiadzie.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Bezmocz.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Równoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną i itrakonazolem, dwoma bardzo silnie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), oraz innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (np. chinidyną) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- Równoczesne stosowanie aliskirenu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

U osób podatnych, szczególnie jeśli stosowały łącznie produkty lecznicze wpływające na ten układ, zgłaszano niedociśnienie, omdlenie, udar, hiperkaliemię oraz zmiany w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w efekcie połączenia aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB).

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z ARB lub inhibitorami ACE jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3).

Niewydolność serca

U pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca (klasy III lub IV wg NYHA – ang. New York Heart Association) należy zachować ostrożność stosując aliskiren. U pacjentów z niewydolnością serca należy zachować ostrożność stosując produkt Sprimeo HCT ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Obrzęk naczynioruchowy

Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, u pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny) (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia aliskirenem (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować ostrożność zalecając aliskiren pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz należy ich uważnie monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8), a w szczególności na początku leczenia.

W razie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, należy natychmiast przerwać stosowanie leku i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zachowania drożności dróg oddechowych.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów z niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, takich jak otrzymujący duże dawki leków moczopędnych, po rozpoczęciu leczenia produktem Sprimeo HCT może wystąpić objawowe niedociśnienie. Sprimeo HCT można stosować jedynie po wyrównaniu wcześniej występującego niedoboru sodu i (lub) niedoboru płynów.

Zaburzenie równowagi elektrolitowej

Stosowanie produktu Sprimeo HCT można rozpocząć dopiero po wyrównaniu hipokaliemii i jakiegokolwiek występującej równocześnie hipomagnezjemii. Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hipokaliemii lub nasilić wcześniej występującą hipokaliemię. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami, którym towarzyszy zwiększona utrata potasu, na przykład w przypadku nefropatii z utratą soli lub przednerkowym (kardiogennym) upośledzeniem czynności nerek. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazidu rozwinie się hipokaliemia, należy przerwać stosowanie produktu Sprimeo HCT do czasu uzyskania stabilnej równowagi potasowej. Pomimo tego, że hipokaliemia może być spowodowana przyjmowaniem tiazydowych leków moczopędnych, równoczesne przyjmowanie aliskirenu może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną lekami moczopędnymi. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów poddawanych szybkiej diurezie, pacjentów przyjmujących nieodpowiednią ilość elektrolitów z pożywieniem oraz u pacjentów równocześnie leczonych kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Odwrotnie, po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów stosujących aliskiren. Zmianę tę może nasilać równoczesne stosowanie innych środków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub ARB jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3, 4.5 i 4.8).

Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej lub nasilić wcześniej występującą hiponatremię. Obserwowano hiponatremię, której towarzyszyły objawy neurologiczne (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Stosowanie hydrochlorotiazidu można rozpocząć dopiero po wyrównaniu występującej wcześniej hiponatremii. Jeśli podczas stosowania produktu Sprimeo HCT rozwinie się ciężka lub nagła hiponatremia, należy przerwać jego stosowanie do czasu normalizacji stężenia sodu we krwi.

Nie istnieją dane świadczące o tym, że przyjmowanie produktu Sprimeo HCT mogłoby zmniejszyć lub chronić przed hiponatremią wywołaną lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest zwykle niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy okresowo monitorować celem wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej, szczególnie potasu, sodu i magnezu.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Sprimeo HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Sprimeo HCT wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie z moczem magnezu, co może spowodować hipomagnezję (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki

Tiazydowe leki moczopędne mogą przyspieszać wystąpienie azotemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Podczas stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowo monitorować stężenie elektrolitów w surowicy krwi, w tym potasu, kreatyniny oraz kwasu moczowego. Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub bezmoczem (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR jest ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów we wczesnym okresie po przeszczepie nerki.

Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, należy zachować ostrożność stosując aliskiren u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. wskutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby, cukrzyca lub choroby nerek. Równoczesne stosowanie aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność stosując tiazydy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany w równowadze płynów i elektrolitów mogą spowodować gwałtowne wystąpienie śpiączki wątrobowej. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt Sprimeo HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Umiarkowane inhibitory P-gp

Jednoczesne stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg z ketokonazolem w dawce 200 mg lub werapamilem w dawce 240 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z umiarkowanymi inhibitorami P-gp, takimi jak ketokonazol lub werapamil (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu komory lewej

Podobnie, jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, bądź kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Zwężenie tętnicy nerkowej i nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Nie istnieją dane z kontrolowanych badań klinicznych dotyczące stosowania produktu Sprimeo HCT u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej nerki. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie leku.

Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego toczenia rumieniowatego pod wpływem tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu.

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów chorych na cukrzycę może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych. Równoczesne stosowanie produktu Sprimeo HCT z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Sprimeo HCT jest przeciwwskazane w przypadku występowania objawowej hiperurykemii (patrz punkt 4.3). Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi ze względu na zmniejszony klirens kwasu moczowego, oraz powodować lub nasilać hiperurykemię, jak również prowadzić do wystąpienia dny moczanowej u podatnych pacjentów.

Tiazidy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą powodować okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Sprimeo HCT jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Sprimeo HCT wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia produktem Sprimeo HCT wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii lekiem moczopędnym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

Jaskra ostra zamykającego się kąta

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, kojarzono z reakcją idiosynkratyczną powodującą ostrą przemijającą miopię oraz jaskrę ostrą zamykającego się kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu godzin do tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona jaskra ostra zamykającego się kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania hydrochlorotiazydu tak szybko jak to tylko jest możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane należy rozważyć szybkie leczenie lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu jaskry ostrej zamykającego się kąta może należeć alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Ogólne

W przypadku wystąpienia ciężkiej i uporczywej biegunki, należy przerwać stosowanie produktu Sprimeo HCT.

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą niedokrwioną lub zaburzeniami ukrwienia ośrodkowego układu nerwowego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd, reakcje te występują jednak częściej u pacjentów z alergią lub astmą.

Substancje pomocnicze

Produkt Sprimeo HCT zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt Sprimeo HCT zawiera skrobię pszeniczną. Lek jest odpowiedni dla osób z chorobą trzewną (celiaką). Leku nie powinni stosować pacjenci z alergią na pszenicę (inną niż choroba trzewna).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu Sprimeo HCT

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy: Działanie aliskirenu oszczędzające potas zmniejsza utratę potasu wywołaną przez hydrochlorotiazyd. Jednakże, przypuszcza się, że wpływ hydrochlorotiazynu na stężenie potasu w surowicy krwi może być wzmożony przez inne leki powodujące utratę potasu oraz hipokaliemię (np. inne leki moczopędne powodujące zwiększone wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G, pochodne kwasu salicylowego). Odwrotnie, równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi: W przypadku jednoczesnego stosowania produktu Sprimeo HCT z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwarytmiczne zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory COX-2), kwas acetylosalicylowy i nieselektywne NLPZ: Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. NLPZ mogą również osłabiać działanie moczopędne i przeciwnadciśnieniowe hydrochlorotiazynu.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu i hydrochlorotiazynu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Sprimeo HCT z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe: Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Sprimeo HCT może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Dodatkowe informacje o interakcjach aliskirenu

Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Produkty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych dotyczących aliskirenu to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, fenofibrat, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu, digoksyna, metformina, amlodypina, atorwastatyna, cymetydyna i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji. Dlatego też, nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu oraz ww. równolegle podawanych leków.

Interakcje z glikoproteiną P: W badaniach przedklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. efflux system) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią. Ryfampicyna, która jest induktorem glikoproteiny P, w badaniu klinicznym zmniejszyła dostępność biologiczną aliskirenu o ok. 50%. Inne induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem, wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

Silne inhibitory P-gp: W badaniu interakcji po podaniu dawki pojedynczej z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cyklosporyna w dawkach wynoszących 200 mg oraz 600 mg zwiększa wartość C_{\max} aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Wzrost ten może być większy w przypadku większych dawek aliskirenu. U zdrowych ochotników, itrakonazol w dawce 100 mg zwiększa wartość AUC i C_{\max} aliskirenu w dawce 150 mg odpowiednio 6,5-krotnie oraz 5,8-krotnie. Dlatego, jednoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Umiarkowane inhibitory P-gp: Jednoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg lub werapamilu w dawce 240 mg z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu lub werapamilu będzie mieścić się w granicach wartości osiągniętych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. W badaniach przedklinicznych wskazano, że jednoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem, werapamilem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

Substraty lub słabe inhibitory P-gp: Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, amlodypiną ani cymetydyną. Wartości AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg.

Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP): Badania przedkliniczne wskazują, że aliskiren może być substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania mogą wystąpić interakcje pomiędzy lekami hamującymi OATP i aliskirenem (patrz interakcje z Sokiem grejpfrutowym).

Sok grejpfrutowy: Podawanie soku grejpfrutowego z aliskirenem powodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{max} aliskirenu. Jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 61%, a jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 300 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC o 38%. Zmniejszenie to jest prawdopodobnie spowodowane hamowaniem przez sok grejpfrutowy polipeptydów transportujących aniony organiczne, które wychwytyją aliskiren w przewodzie pokarmowym. Dlatego, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, nie należy spożywać soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Primeo HCT.

Furosemid: Gdy aliskiren podawano jednocześnie z furosemidem, wartości AUC i C_{max} furosemidu zmniejszyły się odpowiednio o 28% i 49%. Dlatego, aby uniknąć potencjalnego zmniejszenia korzyści z leczenia z powodu gromadzenia płynów, zaleca się monitorowanie działania w czasie rozpoczęcia leczenia i dostosowywania dawki furosemidu.

Warfaryna: Wpływ aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny nie był oceniany.

Interakcje z pokarmem: Wykazano, że pokarmy o dużej zawartości tłuszczu znacznie zmniejszają wchłanianie aliskirenu.

Dodatkowe informacje o interakcjach hydrochlorotiazydu

Podane poniżej leki mogą wchodzić w interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi w przypadku równoległego stosowania:

Lit: Tiazidy zmniejszają klirens nerkowy litu, z tego względu stosowanie hydrochlorotiazydu może zwiększać ryzyko zatrucia litem. Nie zaleca się równoczesnego podawania litu oraz hydrochlorotiazydu. W razie konieczności stosowania obydwu leków, należy rzetelnie monitorować stężenie litu w surowicy krwi.

Produkty lecznicze, które mogą wywołać torsade de pointes: Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując hydrochlorotiazyd w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wywołać *torsade de pointes*, szczególnie z lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia i III oraz z niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy krwi: Działanie leków moczopędnych polegające na zmniejszaniu stężenia sodu mogą nasilać następujące równocześnie podawane produkty lecznicze: leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność.

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina): Hydrochlorotiazyd może osłabiać odpowiedź na aminy presyjne, takie jak noradrenalina. Znaczenie kliniczne tego działania jest wątpliwe i nie jest wystarczające do wykluczenia ich stosowania.

Digoksyna i inne glikozydy naparstnicy: Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydowe leki moczopędne jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy.

Witamina D i sole wapnia: Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Równoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. nadczynnością przytarczyc, guzami o charakterze nowotworowym lub stanami zależnymi od witaminy D), poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

Środki o działaniu przeciwcukrzycowym (np. insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe): Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych o działaniu przeciwcukrzycowym (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając metforminę, ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd: Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu.

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej: Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego powodu może wystąpić konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfipirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Leki przeciwocholinergiczne i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na motorykę przewodu pokarmowego: Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może się zwiększyć pod wpływem leków przeciwocholinergicznych (np. atropina, biperyden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia motoryki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Odwrotnie, można oczekiwać, że substancje prokinetyczne, takie jak cyzapryd mogą zmniejszać dostępność biologiczną leków moczopędnych z grupy tiazydów.

Amantadyna: Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych amantadyny.

Żywice jonowymiennne: Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, czego skutkiem może być niepełne działanie terapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednak rozłożenie w czasie dawkowania hydrochlorotiazydu i żywicy, np. poprzez podanie hydrochlorotiazydu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy, mogłoby potencjalnie zminimalizować interakcję.

Leki cytotoksyczne: Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu i metotreksatu) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe: Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe takich jak pochodne kurary.

Alkohol, barbiturany i leki narkotyczne: Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych równocześnie z substancjami, które również wywierają działanie obniżające ciśnienie krwi (np. poprzez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub poprzez bezpośrednie rozszerzenie naczyń) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metylodopa: Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej w przypadku leczenia skojarzonego metylo dopą i hydrochlorotiazylem.

Jodowe środki kontrastujące: U pacjentów z odwodnieniem wywołanym lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków pacjenta należy ponownie nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Alskiren nie miał działania teratogennego u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów i śmierć noworodków podczas stosowania w drugim i trzecim trymestrze. Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania farmakologicznego hydrochlorotiazylu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz małopłytkowość.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w celu leczenia obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza krwi oraz hipoperfuzji łożyskowej, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazylu w leczeniu samoistnego nadciśnienia u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leczenia.

Dotychczas nie przeprowadzono specjalistycznych badań klinicznych z tym produktem złożonym, dlatego też nie należy stosować produktu Sprimeo HCT w pierwszym trymestrze ciąży lub u kobiet planujących ciążę, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Przed planowaną ciążą należy zmienić leczenie na inne dogodne leczenie zastępcze. W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, stosowanie produktu Sprimeo HCT należy przerwać tak szybko jak jest to możliwe.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aliskiren przenika do mleka kobiecego. Alskiren przenika do mleka karmiących samic szczura.

Hydrochlorotiazyl przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazidy stosowane w dużych dawkach powodując znaczną diurezę mogą hamować laktację.

Nie zaleca się stosowania produktu Sprimeo HCT w czasie karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Sprimeo HCT w czasie karmienia piersią, należy stosować jak najmniejsze dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jest mało prawdopodobne aby produkt Sprimeo HCT wpływał na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Jednak, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że w czasie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Aliskiren/hydrochlorotiazd- produkt złożony

Produkt Sprimeo HCT oceniano pod kątem bezpieczeństwa stosowania w 9 badaniach klinicznych u ponad 3 900 pacjentów, w tym u 700 pacjentów leczonych przez ponad 6 miesięcy oraz u 190 leczonych przez ponad 1 rok. Częstość występowania działań niepożądanych nie wykazywała związku z płcią, wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, rasą lub przynależnością do danej grupy etnicznej. Leczenie produktem Sprimeo HCT powodowało występowanie działań niepożądanych z częstością podobną do placebo w zakresie dawek do 300 mg/25 mg. Działania niepożądane były na ogół łagodne i przemijające i tylko w rzadkich przypadkach wymagały przerwania leczenia. Najczęściej występującym działaniem niepożądanim obserwowanym w czasie stosowania leku Sprimeo HCT jest biegunka. Działania niepożądane zgłaszane poprzednio dla jednego z poszczególnych składników wchodzących w skład produktu Sprimeo HCT (aliskiren i hydrochlorotiazyd) i wymienione w akapitach dotyczących poszczególnych składników mogą również wystąpić w przypadku stosowania produktu Sprimeo HCT.

Częstość działań niepożądanych leku wymiona poniżej jest uporządkowana zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Biegunka

Biegunka: Biegunka jest zależnym od dawki działaniem niepożądanim aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych, częstość występowania biegunki u pacjentów leczonych produktem Sprimeo HCT wynosiła 1,3% w porównaniu do 1,4% dla pacjentów leczonych aliskirenem lub 1,9% dla pacjentów leczonych hydrochlorotiazylem.

Stężenie potasu w surowicy krwi: W dużym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, przeciwstawne wpływy aliskirenu (150 mg lub 300 mg) i hydrochlorotiazylu (12,5 mg lub 25 mg) na stężenie potasu w surowicy krwi, w przybliżeniu równoważyły się u wielu pacjentów. W przypadku innych pacjentów, jeden lub drugi wpływ może być dominujący. U pacjentów z grupy ryzyka, należy wykonywać w stosownych odstępach czasu okresowe oznaczanie stężenia potasu w surowicy krwi w celu wykrycia prawdopodobnego zaburzenia równowagi elektrolitowej (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dodatkowa informacja o poszczególnych składnikach

Inne działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla poszczególnych składników mogą wystąpić podczas stosowania produktu Sprimeo HCT, nawet jeśli nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych.

Aliskiren

Leczenie aliskirenem powodowało występowanie działań niepożądanych z częstością podobną do placebo w zakresie dawek do 300 mg. Działania niepożądane były na ogół łagodne i przemijające i tylko w rzadkich przypadkach wymagały przerwania leczenia. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym leku jest biegunka.

Znane działania niepożądane dla aliskirenu przedstawiono w poniższej tabeli stosując taką samą konwencję jaka została opisana poprzednio dla leku złożonego.

Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często:	Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Biegunka
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Wysypka, ciężkie skórne działania niepożądane, w tym martwica toksyczno-rozplywna naskórka i zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	Ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często:	Hiperkaliemia
Rzadko:	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu
Rzadko:	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

W czasie leczenia aliskirenem występowały: obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości. W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia aliskirenem obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości występowały rzadko, z częstością porównywalną do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia komparatorami.

Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARA)).

Reakcje nadwrażliwości zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypka, świąd, pokrzywka lub obrzęk twarzy, kończyn, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy) pacjent powinien przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie bólu stawów. W niektórych przypadkach był on związany z reakcją nadwrażliwości.

Hemoglobina i hematokryt: Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procenta). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych leków działających na układ renina-angiotensyna, takich jak inhibitory ACE i ARA.

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również obrzęk naczynioruchowy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi oraz ciężkie skórne działania niepożądane, w tym martwica toksyczno-rozplywna naskórka i reakcje w obrębie błony śluzowej jamy ustnej.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd był powszechnie przepisywany przez wiele lat, często w większych dawkach niż zawarte w produkcie Sprimeo HCT. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazylem, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko:	Małopłytkowość, występująca niekiedy z plamicą
Bardzo rzadko:	Agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia
Nieznana:	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko:	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hipokaliemia
Często:	Hiperurykemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Rzadko:	Hiperkalcemia, hipoglikemia, pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej
Bardzo rzadko:	Zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko:	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko:	Zawroty głowy, ból głowy, parestezje
Zaburzenia oka	
Rzadko:	Zaburzenia widzenia
Nieznana:	Jaskra ostra zamykającego się kąta
Zaburzenia serca	
Rzadko:	Arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko:	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Zmniejszony apetyt, łagodne nudności i wymioty
Rzadko:	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcie, biegunka
Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko:	Cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczka
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Pokrzywka i inne formy wysypki
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości na światło
Bardzo rzadko:	Skórne reakcje tocznio-podobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego, martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczna martwica naskórka
Nieznana:	Rumień wielopostaciowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana: Skurcz mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana: Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana: Osłabienie, gorączka

Badania diagnostyczne

Bardzo często: Zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów

Rzadko: Cukromocz

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu Sprimeo HCT. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu związane jest z niedoborem elektrolitów (hipokaliemią, hipochloremią, hiponatremią) oraz odwodnieniem spowodowanym wzmoczoną diurezą. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania należą mdłości i senność. Hipokaliemia może spowodować skurcze mięśni i (lub) wyraźne zaburzenia rytmu serca związane z równoczesnym przyjmowaniem glikozydów naporstnicy lub pewnych leków przeciwaritmicznych. W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializoterapii, klirens nerkowy w czasie dializy był mały (<2% wartości klirensu po podaniu doustnym). Dlatego dializa nie jest uznawana za właściwą metodę leczenia przedawkowania aliskirenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor reniny (aliskiren) w skojarzeniu z lekami moczopędnymi (hydrochlorotiazyd), kod ATC: C09XA52

Sprimeo HCT jest skojarzeniem dwóch związków o działaniu przeciwnadciśnieniowym w celu kontrolowania ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: aliskiren należy do grupy bezpośrednich inhibitorów reniny, a hydrochlorotiazyd do grupy tiazydowych leków moczopędnych. Skojarzenie tych substancji o wzajemnie uzupełniającym się mechanizmie działania powoduje addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie krwi w stopniu większym niż po podaniu każdej z tych substancji osobno.

Aliskiren

Aliskiren jest czynnym po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron w punkcie aktywacji, blokując przekształcenie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory enzymu przekształcającego angiotensynę (ACE) i antagoniści receptora angiotensyny II (ARB)) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne wpływu na aktywność reninową osocza nie są znane.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku peak-to-trough dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia (12 miesięcy) i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Dostępne są wyniki badań z zastosowaniem leczenia skojarzonego, gdy aliskiren stosowano w skojarzeniu z lekiem moczopędnym- hydrochlorotiazylem, antagonistą kanału wapniowego- amlodypiną oraz lekiem beta-adrenolitycznym- atenololem. Wymienione leczenie skojarzone były skuteczne i dobrze tolerowane.

W 9-miesięcznym badaniu równoważności z udziałem 901 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z pierwotnym nadciśnieniem skurczowym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aliskirenem porównywano z leczeniem ramiprylem. Aliskiren w dawce 150 mg lub 300 mg na dobę lub ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę podawano przez 36 tygodni wraz z nieobowiązkowym leczeniem wspomagającym hydrochlorotiazylem (w dawce 12,5 mg lub 25 mg) w 12 tygodniu i amlodypiną (w dawce 5 mg lub 10 mg) w 22 tygodniu. W ciągu 12 tygodni, monoterapia aliskirenem spowodowała zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 14,0/5,1 mmHg w porównaniu ze zmniejszeniem o 11,6/3,6 mmHg w wyniku leczenia ramiprylem, z zachowaną zgodnością w zakresie równoważności aliskirenu i ramiprylu w wybranych dawkach, a różnice w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym były istotne statystycznie. W obu grupach odnotowano porównywalną tolerancję leczenia, jednak wśród pacjentów otrzymujących ramipryl kaszel zgłaszano częściej niż w grupie aliskirenu (14,2% w porównaniu z 4,4%), natomiast biegunka występowała częściej wśród pacjentów otrzymujących aliskiren niż u osób leczonych ramiprylem (6,6% w porównaniu z 5,0%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem 754 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (≥ 65 lat) oraz w bardzo podeszłym wieku (30% ≥ 75 lat) aliskiren w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 300 mg powodował istotne statystycznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 150 mg. Wszystkie trzy dawki były dobrze tolerowane zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów w bardzo podeszłym wieku.

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki, ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory o etiologii niedokrwiennej, w leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości późnoskurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

Złożona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtarzających się zawałów serca, udarów i nagłego zgonu po reanimacji była podobna w grupie aliskirenu oraz w grupie placebo. Jednakże, u pacjentów otrzymujących aliskiren obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkalemii, niedociśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR <60 ml/min/1,73 m²] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Wstępne wyniki badania wskazywały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędowego punktu końcowego wynosi 1,09 dla placebo (przedział ufności 95%: 0,97; 1,22, dwustronny p=0,17). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo w odniesieniu do powikłań ze strony nerek (4,7% w porównaniu z 3,3%), hiperkalemii (36,9% w porównaniu z 27,1%), niedociśnienia (18,4% w porównaniu z 14,6%) i udaru mózgu (2,7% w porównaniu z 2,0%). Zwiększona częstość występowania udaru mózgu niezakończonego zgonem była większa u pacjentów z niewydolnością nerek.

Hydrochlorotiazyd

Leki moczopędne z grupy tiazydów działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, będący głównym miejscem wiązania dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na⁺Cl⁻ poprzez konkurowanie o miejsca Cl⁻, w wyniku czego wpływają one na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w ilościach w przybliżeniu równoważnych, oraz pośrednio przez to działanie moczopędne zmniejszając objętość osocza, co następnie zwiększa aktywność reninową osocza, wydzielanie aldosteronu, wydalanie potasu z moczem i zmniejsza stężenie potasu we krwi.

Aliskiren/hydrochlorotiazyd

W badaniach klinicznych produkt Sprimeo HCT podawano raz na dobę ponad 3 900 pacjentom z nadciśnieniem.

U pacjentów z nadciśnieniem podawanie produktu Sprimeo HCT raz na dobę spowodowało zależne od dawki obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, a efekt ten utrzymywał się przez cały 24-godzinny odstęp pomiędzy dawkami. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest w dużym stopniu widoczne w ciągu pierwszego tygodnia leczenia, a maksymalny efekt terapii występuje na ogół po 4 tygodniach. Efekt obniżenia ciśnienia krwi utrzymywał się podczas przewlekłego leczenia i był niezależny od wieku, płci, wskaźnika masy ciała oraz przynależności do grupy etnicznej. Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu pojedynczej dawki produktu złożonego utrzymywało się przez 24 godziny. Po zakończeniu leczenia aliskirenem (aliskiren w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem lub bez), następował stopniowy powrót ciśnienia krwi do wartości wyjściowych (3-4 tygodnie) i nie stwierdzono dowodów na występowanie efektu z odbicia.

Działanie produktu Sprimeo HCT analizowano w badaniu z grupą kontrolną placebo z udziałem 2 762 pacjentów z nadciśnieniem, u których rozkurczowe ciśnienie krwi wynosiło ≥ 95 mmHg i < 110 mmHg (średnie ciśnienie krwi wynosiło 153,6/99,2 mmHg). W tym badaniu produkt Sprimeo HCT w dawkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg spowodował zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (skurczowe/rozkurczowe) odpowiednio o wartości od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg w porównaniu z obniżeniem o 7,5/6,9 mmHg w grupie placebo. Silniejsze obniżenie ciśnienia krwi po podaniu tych dawek produktu złożonego było również istotnie większe niż po podaniu odpowiednich dawek aliskirenu i hydrochlorotiazylu stosowanych osobno. Skojarzenie aliskirenu i hydrochlorotiazylu zneutralizowało zwiększenie aktywności reninowej osocza w reakcji na hydrochlorotiazyl.

Po podaniu leku pacjentom z nadciśnieniem, jak np. u pacjentów ze znacznym nadciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mmHg i (lub) rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 100 mmHg), produkt Sprimeo HCT w dawkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg podawany bez stopniowego zwiększania dawki po przejściu z monoterapii, odznaczał się istotnie większymi wskaźnikami kontroli ciśnienia skurczowego/rozkurczowego ($< 140/90$ mmHg) niż odpowiadające mu monoterapie. W tej populacji produkt Sprimeo HCT w dawce od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg powodował zależne od dawki zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o wartości od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, uzyskując tym samym istotną przewagę nad odpowiadającymi mu monoterapiami. Bezpieczeństwo stosowania leczenia złożonego było podobne jak w przypadku odpowiadających mu monoterapii, niezależnie od stopnia nadciśnienia bądź obecności lub braku dodatkowego ryzyka sercowo-naczyniowego. Niedociśnienie tętnicze i związane z nim działania niepożądane występowały niezbyt często w leczeniu produktem złożonym, a częstość ich występowania nie wzrastała u osób w podeszłym wieku.

W badaniu, do którego zrandomizowano 880 pacjentów nie uzyskujących wystarczającej odpowiedzi na leczenie aliskirenem w dawce 300 mg, podanie leku złożonego zawierającego aliskiren i hydrochlorotiazyl w dawce 300 mg/25 mg spowodowało obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 15,8/11,0 mmHg, co było znacznie silniejsze niż po zastosowaniu 300 mg aliskirenu w monoterapii. W badaniu, do którego zrandomizowano 722 pacjentów nie uzyskujących wystarczającej odpowiedzi na leczenie hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg, podanie leku złożonego zawierającego aliskiren i hydrochlorotiazyl w dawce 300 mg/25 mg spowodowało obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 16,78/10,7 mmHg, co było znacznie silniejsze niż po zastosowaniu samego hydrochlorotiazylu w dawce 25 mg.

W innym badaniu klinicznym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Sprimeo HCT były również oceniane w grupie 489 otyłych pacjentów z nadciśnieniem, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (wyjściowe ciśnienie skurczowe/rozkurczowe 149,4/96,8 mmHg). W tej trudnej do leczenia populacji, produkt Sprimeo HCT obniżył ciśnienie tętnicze krwi (skurczowe/rozkurczowe) o 15,8/11,9 mmHg w porównaniu do wartości 15,4/11,3 mmHg po podaniu irbesartanu/hydrochlorotiazylem, 13,6/10,3 mmHg po podaniu amlodypiny/hydrochlorotiazylem oraz 8,6/7,9 mmHg po podaniu hydrochlorotiazylem w monoterapii, przy podobnym bezpieczeństwie stosowania jak w przypadku monoterapii hydrochlorotiazylem.

W badaniu, do którego zrandomizowano 183 pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej ≥ 105 i < 120 mmHg), schemat leczenia aliskirenem z opcją dodania hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg okazał się bezpieczny i skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu są osiągane po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85%, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są one około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i wydalanie

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (po doustnym podaniu dawki znakowanej radioaktywnie wydalaniu podlega 91% dawki). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalane z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się trochę bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio $\sim 2,3$ i $\sim 2,6$ -krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości dawki. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Hydrochlorotiazyl

Wchłanianie

Proces wchłaniania hydrochlorotiazylem po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} ok. 2 h). Zwiększenie średniego pola powierzchni pod krzywą jest liniowe i proporcjonalne do dawki w zakresie terapeutycznym.

Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazylem, jeśli istnieje, ma minimalne znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazylem po podaniu doustnym wynosi 70%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg. Krążący we krwi hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 40-70%, głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd kumuluje się również w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność jego poziomu w osoczu.

Metabolizm i wydalanie

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest usuwany z osocza a jego okres półtrwania wynosi średnio 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji.

Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazylu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzieleniu do kanalików nerkowych.

Aliskiren/hydrochlorotiazyl

Po podaniu doustnym tabletek Sprimeo HCT, średni czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 1 godzinę w przypadku aliskirenu i 2,5 godziny w przypadku hydrochlorotiazylu.

Szybkość i zakres wchłaniania produktu Sprimeo HCT odpowiadają biodostępności aliskirenu i hydrochlorotiazylu podawanych osobno w monoterapii. Zaobserwowano, że wpływ spożywanego pokarmu na Sprimeo HCT jest podobny jak w przypadku osobnych monoterapii.

Charakterystyka u pacjentów

Wykazano, że produkt Sprimeo HCT jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym, stosowanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od ich płci, wieku, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u pacjentów z łagodną do umiarkowanej chorobą wątroby. Dlatego, nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej produktu Sprimeo HCT u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczonych produktem Sprimeo HCT. Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). W przypadku zaburzeń czynności nerek średnie szczytowe stężenia i wartości AUC hydrochlorotiazylu są zwiększone a szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazylu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC. Stosowanie produktu Sprimeo HCT jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²), a równoczesne stosowanie produktu Sprimeo HCT z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializoterapii. Podanie pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 300 mg aliskirenu było związane z bardzo niewielkimi zmianami w farmakokinetyce aliskirenu (zmiana w wartości C_{max} wynosiła mniej niż 1,2-krotność, zwiększenie wartości AUC wynosiło nie więcej niż 1,6-krotność) w porównaniu do odpowiadających im wartości u zdrowych ochotników. Czas przeprowadzenia hemodializy nie zmieniał w znaczący sposób farmakokinetyki aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli zastosowanie aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii jest konieczne, zmiana dawkowania u tych pacjentów nie ma uzasadnienia. Nie zaleca się jednak stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej produktu Sprimeo HCT u pacjentów w podeszłym wieku. Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorych na nadciśnienie, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami.

Brak danych farmakokinetycznych w populacji pediatrycznej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa z użyciem aliskirenu nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania podrażnień lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu. W 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznym nie stwierdzono działania rakotwórczego. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolakoraka kąticy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1 500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne. W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy u szczurów nie były zmienione.

W celu potwierdzenia stosowania hydrochlorotiazydu u ludzi, przeprowadzono badania przedkliniczne na gryzoniach, obejmujące *in vitro* oznaczenia genotoksyczności i toksycznego wpływu na układ rozrodczy oraz badania rakotwórczości. Dostępne są szczegółowe dane kliniczne dotyczące hydrochlorotiazydu i mają one odzwierciedlenie w poszczególnych punktach.

Wyniki badań toksyczności otrzymane w 2 i 13 tygodniu były spójne z obserwowanymi poprzednio dla aliskirenu lub hydrochlorotiazydu podawanych w monoterapii. Nie stwierdzono nowych lub niespodziewanych zmian, które miałyby znaczenie dla stosowania leku u ludzi. Podczas trwającego 13 tygodni badania toksyczności u szczurów zaobserwowano zwiększoną wakuolizację komórkową w strefie kłębuszkowej nadnerczy. Zmianę tę zaobserwowano u zwierząt, którym podawano hydrochlorotiazyd, natomiast nie zaobserwowano jej u zwierząt, którym podawano sam aliskiren lub podłoże. Brak dowodów potwierdzających nasilenie zmiany w przypadku stosowania leku złożonego zawierającego aliskiren i hydrochlorotiazyd; obserwowano ją w minimalnym nasileniu u wszystkich zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Laktoza jednowodna
Skrobia pszeniczna
Powidon
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk

Otoczka:

Talk
Hypromeloza
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PA/Alu/PVC - Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 7, 14, 28, 30, 50 lub 56 tabletek.

Opakowania zbiorcze zawierające 90, 98 lub 280 tabletek.

Blistry PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) - Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 lub 98 tabletek.

Opakowania jednostkowe (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 56 x 1 tabletek.

Opakowania zbiorcze zawierające 280 tabletek.

Opakowania zbiorcze (blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze) zawierające 98 x 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań i dawki muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/061-080

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23.06.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
 - w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
 - na żądanie Europejskiej Agencji Leków.
- WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

- **ZOBOWIĄZANIE DO WYKONANIA CZYNNOŚCI PO WPROWADZENIU DO OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny przedstawi ostateczne wyniki oraz raport z badania dotyczący fazy aktywnego leczenia w badaniu ALTITUDE, gdy staną się dostępne.	31 lipca 2012
Podmiot odpowiedzialny przedstawi uaktualniony plan zarządzania ryzykiem (RMP), który w odpowiedni sposób opisuje wszystkie kwestie związane z bezpieczeństwem stosowania, nadzorem nad bezpieczeństwem stosowania oraz działania mające na celu zidentyfikowanie, określenie, zapobieganie i minimalizowanie ryzyka.	W ciągu miesiąca od Decyzji Komisji

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO ZAWIERAJĄCEGO
BLISTRY PCV/PCTFE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/010	7 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/011	14 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/012	28 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/013	30 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/014	50 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/015	56 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/016	56 tabletek powlekanych (56x1; blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze)
EU/1/11/683/017	90 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/018	98 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 film-tabletek powlekanych
14 film-tabletek powlekanych
28 film- tabletek powlekanych
30 film- tabletek powlekanych
50 film- tabletek powlekanych
56 film- tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/001	7 film-tabletek powlekanych
EU/1/11/683/002	14 film-tabletek powlekanych
EU/1/11/683/003	28 film- tabletek powlekanych
EU/1/11/683/004	30 film- tabletek powlekanych
EU/1/11/683/005	50 film- tabletek powlekanych
EU/1/11/683/006	56 film- tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDARZ) (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spriemo HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX) ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.
49 tabletek powlekanych
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(Ń) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/020	280 tabletki powlekane (20x14)
EU/1/11/683/019	98 tabletki powlekane (2x49; blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 20 opakowania, z których każde zawiera 14 tabletek.
30 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, z których każde zawiera 30 tabletek.
49 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Spriemo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

98 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.
280 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(D) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/019	98 tabletki powlekane (2x49; blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze)
EU/1/11/683/020	280 tabletki powlekane (20x14)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Spirimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg tabletek powlekanych
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

98 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.
280 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.
90 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, z których każde zawiera 30 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PCV/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/030	7 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/031	14 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/032	28 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/033	30 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/034	50 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/035	56 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/036	56 tabletek powlekanych (56x1; blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze)
EU/1/11/683/037	90 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/038	98 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 film-tabletek powlekanych
14 film-tabletek powlekanych
28 film- tabletek powlekanych
30 film- tabletek powlekanych
50 film- tabletek powlekanych
56 film- tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/021	7 film-tabletek powlekanych
EU/1/11/683/022	14 film-tabletek powlekanych
EU/1/11/683/023	28 film- tabletek powlekanych
EU/1/11/683/024	30 film- tabletek powlekanych
EU/1/11/683/025	50 film- tabletek powlekanych
EU/1/11/683/026	56 film- tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDARZ) (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spriemo HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX) ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Primeo HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.
49 tabletek powlekanych
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(Ń) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/040	280 tabletki powlekane (20x14)
EU/1/11/683/039	98 tabletki powlekane (2x49; blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 20 opakowania, z których każde zawiera 14 tabletek.
30 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, z których każde zawiera 30 tabletek.
49 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Primeo HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

98 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.
280 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(D) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/039	98 tabletki powlekane (2x49; blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze)
EU/1/11/683/040	280 tabletki powlekane (20x14)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Spirimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg tabletek powlekanych
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

98 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.
280 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.
90 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, z których każde zawiera 30 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PCV/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/050	7 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/051	14 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/052	28 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/053	30 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/054	50 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/055	56 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/056	56 tabletek powlekanych (56x1; blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze)
EU/1/11/683/057	90 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/058	98 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 film-tabletek powlekanych
14 film-tabletek powlekanych
28 film- tabletek powlekanych
30 film- tabletek powlekanych
50 film- tabletek powlekanych
56 film- tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/041	7 film-tabletek powlekanych
EU/1/11/683/042	14 film-tabletek powlekanych
EU/1/11/683/043	28 film- tabletek powlekanych
EU/1/11/683/044	30 film- tabletek powlekanych
EU/1/11/683/045	50 film- tabletek powlekanych
EU/1/11/683/046	56 film- tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDARZ) (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spriemo HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX) ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.
49 tabletek powlekanych
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(Ń) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/060	280 tabletki powlekane (20x14)
EU/1/11/683/059	98 tabletki powlekane (2x49; blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Spirimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 20 opakowania, z których każde zawiera 14 tabletek.
30 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, z których każde zawiera 30 tabletek.
49 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/049	280 tabletki powlekane (20x14)
EU/1/11/683/047	90 tabletki powlekane (3x30)
EU/1/11/683/048	98 tabletki powlekane (2x49)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

98 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.
280 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(D) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/059	98 tabletki powlekane (2x49; blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze)
EU/1/11/683/060	280 tabletki powlekane (20x14)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Spirimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg tabletek powlekanych
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

98 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.
280 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.
90 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, z których każde zawiera 30 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/048	98 tabletki powlekane (2x49)
EU/1/11/683/049	280 tabletki powlekane (20x14)
EU/1/11/683/047	90 tabletki powlekane (3x30)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PCV/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Primeo HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/070	7 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/071	14 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/072	28 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/073	30 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/074	50 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/075	56 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/076	56 tabletek powlekanych (56x1; blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze)
EU/1/11/683/077	90 tabletek powlekanych
EU/1/11/683/078	98 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO ZAWIERAJĄCEGO
BLISTRY PA/ALU/PVC**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 film-tabletek powlekanych
14 film-tabletek powlekanych
28 film- tabletek powlekanych
30 film- tabletek powlekanych
50 film- tabletek powlekanych
56 film- tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(Ń) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/061	7 film-tabletek powlekanych
EU/1/11/683/062	14 film-tabletek powlekanych
EU/1/11/683/063	28 film- tabletek powlekanych
EU/1/11/683/064	30 film- tabletek powlekanych
EU/1/11/683/065	50 film- tabletek powlekanych
EU/1/11/683/066	56 film- tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

BLISTER (KALENDARZ) (PVC/PCTFE LUB PA/ALU/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spriemo HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX) ZAWIERAJĄCEGO BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.
49 tabletek powlekanych
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(D) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/080	280 tabletki powlekane (20x14)
EU/1/11/683/079	98 tabletki powlekane (2x49; blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Spirimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazynu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 20 opakowania, z których każde zawiera 14 tabletek.
30 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, z których każde zawiera 30 tabletek.
49 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/069	280 tabletki powlekane (20x14)
EU/1/11/683/067	90 tabletki powlekane (3x30)
EU/1/11/683/068	98 tabletki powlekane (2x49)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PVC/PCTFE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Primeo HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

98 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.
280 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(D) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/079	98 tabletki powlekane (2x49; blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze)
EU/1/11/683/080	280 tabletki powlekane (20x14)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX) ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY PA/ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg tabletek powlekanych
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i skrobię pszeniczną.
Dodatkowe informacje- patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

98 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.
280 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.
90 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, z których każde zawiera 30 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/683/068	98 tabletki powlekane (2x49)
EU/1/11/683/069	280 tabletki powlekane (20x14)
EU/1/11/683/067	90 tabletki powlekane (3x30)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Primeo HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane
Primeo HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Primeo HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/hydrochlorotiazyd

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości. Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Primeo HCT i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Primeo HCT
3. Jak stosować lek Primeo HCT
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Primeo HCT
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK PRIMEO HCT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Tabletki Primeo HCT zawierają dwie substancje czynne: aliskiren i hydrochlorotiazyd. Obie substancje pomagają w kontrolowaniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (nadciśnienia).

Aliskiren jest substancją, która należy do nowej grupy leków zwanych inhibitorami reniny. Zmniejszają one ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń, co zwiększa ciśnienie tętnicze krwi. Zmniejszenie ilości angiotensyny II powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi. Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie moczu, co również obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Wysokie ciśnienie tętnicze krwi zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

Lek Primeo HCT jest używany w leczeniu nadciśnienia tętniczego krwi.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU SPRIMEO HCT

Kiedy nie stosować leku Sprimeo HCT

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na aliskiren lub hydrochlorotiazyd, na leki będące pochodnymi sulfonamidów (leków używanych w leczeniu zakażeń klatki piersiowej i układu moczowego) lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Sprimeo HCT. Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, nie powinien stosować leku Sprimeo HCT i powinien zwrócić się o poradę do lekarza;
- jeśli u pacjenta wystąpiły następujące postaci obrzęku naczynioruchowego (trudności w oddychaniu, lub przełykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka):
 - obrzęk naczynioruchowy w czasie przyjmowania aliskirenu.
 - obrzęk naczynioruchowy dziedziczny.
 - obrzęk naczynioruchowy o nieznannej przyczynie;
- po trzecim miesiącu ciąży. (Należy również unikać stosowania leku Sprimeo HCT we wczesnym okresie ciąży – patrz punkt „Ciąża”);
- jeśli pacjentka jest pomiędzy trzecim, a dziewiątym miesiącem ciąży;
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek;
- jeśli pacjent nie może oddawać moczu (bezmocz);
- jeśli u pacjenta występuje za małe stężenie potasu lub sodu we krwi, pomimo leczenia;
- jeśli u pacjenta występuje zbyt duże stężenie wapnia we krwi, pomimo leczenia;
- u pacjentów z dną moczaniową (kryształy kwasu moczowego w stawach);
- jeśli pacjent przyjmuje cyklosporynę (lek stosowany w przypadku przeszczepów w celu zapobieżenia odrzuceniu narządu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry), itraconazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych) lub chinidynę (lek stosowany w celu leczenia zaburzeń rytmu serca);
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie powinien on zażywać leku Sprimeo HCT i powinien powiadomić lekarza prowadzącego.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Sprimeo HCT

- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lekarz dokładnie rozważy, czy produkt Sprimeo HCT jest odpowiedni dla danego pacjenta i może zechcieć monitorować stan pacjenta;
- jeśli pacjent przeżył przeszczep nerki;
- jeśli pacjent choruje na choroby wątroby;
- jeśli pacjent choruje na choroby serca;
- jeśli u pacjenta występuje obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu, lub przelykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka). Jeśli wystąpi taki stan, należy przerwać stosowanie leku Sprimeo HCT i skontaktować się z lekarzem;
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę (duże stężenie cukru we krwi);
- jeśli pacjent ma duże stężenie cholesterolu lub trójglicerydów we krwi;
- jeśli pacjent choruje na chorobę zwaną toczeniem rumieniowatym układowym (zwanym także „toczeniem” lub „SLE”);
- jeśli pacjent choruje na alergię lub astmę;
- jeśli pacjent stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.;
- jeśli pacjent stosuje dietę z małą zawartością soli;
- jeśli u pacjenta występują oznaki i symptomy takie jak nadmierne pragnienie, suchość jamy ustnej, ogólne osłabienie, senność, ból mięśni lub skurcze, nudności, wymioty lub przyspieszone bicie serca, które mogą wskazywać na wzmożony efekt działania hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Sprimeo HCT);
- jeśli u pacjenta wystąpią reakcje skórne, takie jak wysypka po ekspozycji na słońce;
- jeśli u pacjenta wystąpi osłabienie wzroku lub ból oka. Objawy te mogą świadczyć o zwiększeniu ciśnienia w oku i mogą wystąpić w ciągu godzin do tygodni od zastosowania leku Sprimeo HCT. Nielezione mogą prowadzić do trwałych zaburzeń widzenia.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, powinien on o tym powiadomić lekarza prowadzącego.

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Sprimeo HCT we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ podawany w tym okresie może być bardzo szkodliwy dla dziecka (patrz punkt „Ciąża”).

Nie zaleca się stosowania leku Sprimeo HCT u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Szczególnie ważne jest, aby lekarz prowadzący został poinformowany jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- lit (lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów depresji);
- leki lub substancje zwiększające stężenie potasu we krwi. Należą do nich suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas, leki oszczędzające potas i heparyna;
- leków, które mogą zmniejszać ilość potasu we krwi; takich jak diuretyki (leki moczopędne), kortykosteroidy, leki przeczyszczające, karbenoksolon, amfoterycyna lub penicylina G;
- leki, które mogą wywołać „torsades de pointes” (nieregularne bicie serca), takie jak leki przeciwarytmiczne (leki stosowane w chorobach serca) oraz niektóre leki przeciwpsychotyczne;
- leki, które mogą zmniejszać ilość sodu we krwi takie jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe (karbamazepina);
- leki przeciwbólowe, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory Cox-2);
- leki zmniejszające ciśnienie krwi, w tym metyldopa;
- leki zwiększające ciśnienie tętnicze krwi, takie jak adrenalina lub noradrenalina;
- digoksyna lub inne glikozy naparstnicy (leki stosowane w schorzeniach serca);
- witamina D i sole wapnia;
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (środki doustne takie jak metformina lub insuliny);
- leki, które mogą zwiększyć stężenie cukru we krwi takie jak leki beta-adrenolityczne i diazoksyd;
- leki stosowane w leczeniu dny, takie jak allopurynol;
- leki przeciwocholinergiczne (stosowane w leczeniu różnych zaburzeń, takich jak skurcze żołądka i jelit, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz jako środki wspomagające w znieczuleniu);
- amantadyna (lek przeciwko chorobie Parkinsona, stosowany także w leczeniu lub zapobieganiu określonym chorobom wywoływanym przez wirusy);
- kolestyramina, kolestypol i inne żywice jonowymiennne (substancje stosowane głównie w leczeniu dużego stężenia lipidów we krwi);
- leki cytotoksyczne (stosowane w leczeniu raka), takie jak metotreksat lub cyklofosfamid;
- leki zwiotczające mięśnie (leki rozluźniające mięśnie, stosowane w trakcie zabiegów chirurgicznych);
- alkohol, leki nasenne i środki znieczulające (leki stosowane podczas operacji i innych zabiegów);
- jodowane środki kontrastowe (leki stosowane do badań obrazowych);
- leki stosowane w leczeniu zapalenia stawów.

Lekarz prowadzący może być zmuszony do zmiany dawki i (lub) zastosowania innych środków ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- furosemid, lek należący do grupy leków moczopędnych, stosowany w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu;
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń, takie jak ketokonazol;
- werapamil, lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu duszniczy bolesnej.

Stosowanie leku Sprimeo HCT z jedzeniem i pićm

Sprimeo HCT należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować leku Sprimeo HCT razem z sokiem grejpfrutowym.

Ciąża

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu lub planowaniu ciąży. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Sprimeo HCT przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci inny lek zamiast leku Sprimeo HCT. Nie zaleca się stosowania leku Sprimeo HCT we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Leku Sprimeo HCT nie zaleca się podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie w trakcie karmienia piersią, zwłaszcza w okresie karmienia noworodków i wcześniaków.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podobnie jak w przypadku wielu innych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego, ten lek może powodować zawroty głowy. Jeśli u pacjenta wystąpi ten objaw, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Sprimeo HCT

Sprimeo HCT zawiera laktozę (cukier mleczny). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Sprimeo HCT zawiera skrobię pszeniczną. Lek jest odpowiedni dla osób z chorobą trzewną (celiaką). Leku nie powinni stosować pacjenci z alergią na pszenicę (inną niż choroba trzewna).

3. JAK STOSOWAĆ LEK SPRIMEO HCT

Lek Sprimeo HCT należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Sprimeo HCT to jedna tabletka na dobę. Należy połknąć tabletkę w całości, popijając niewielką ilością wody. Pacjent powinien zażywać lek Sprimeo HCT raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Pacjent nie powinien przyjmować leku Sprimeo HCT razem z sokiem grejpfrutowym. W trakcie leczenia lekarz prowadzący może dostosować dawkowanie leku w zależności od zmiany ciśnienia tętniczego krwi w odpowiedzi na przyjmowany lek.

Lek Sprimeo HCT może zostać przepisany pacjentowi, w przypadku gdy jego poprzedni lek nie obniżył wystarczająco ciśnienia tętniczego krwi. W takim przypadku, lekarz prowadzący określi w jaki sposób zmienić leczenie na Sprimeo HCT.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Sprimeo HCT

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek leku Sprimeo HCT, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Pacjent może wymagać pomocy medycznej.

Pominięcie zastosowania leku Sprimeo HCT

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku, powinien przyjąć ją natychmiast, gdy sobie przypomni, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. **Nie należy** stosować dawki podwójnej (dwóch tabletek jednocześnie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pacjent nie powinien przerywać stosowania leku, nawet jeśli czuje się dobrze (o ile nie zalecił tego lekarz prowadzący).

Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie normalnie. Ważne jest, by przyjmować ten lek dokładnie według wskazówek lekarza, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Sprimeo HCT może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Może być konieczne zaprzestanie stosowania leku Sprimeo HCT.

W badaniach klinicznych wśród pacjentów stosujących lek Sprimeo HCT, zgłoszono następujące działania niepożądane:

Często (występujące rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów):

- biegunka.

Podobnie jak w przypadku każdego leku złożonego z dwóch substancji czynnych, nie można wykluczyć wystąpienia objawów niepożądanych związanych z każdą z substancji czynnych. Aliskiren:

Często (występujące rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów):

- biegunka;
- ból stawów;
- wysokie stężenie potasu we krwi;
- zawroty głowy.

Niezbyt często (występujące rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów):

- wysypka skórna (może być również objawem reakcji alergicznych lub obrzęku naczynioruchowego - patrz poniżej „Działania niepożądane występujące rzadko”);
- zaburzenia nerek w tym ostra niewydolność nerek (znacznie zmniejszone wytwarzanie moczu);
- obrzęk rąk, kostek lub stóp (obrzęk obwodowy);
- ciężkie reakcje skórne (martwica toksyczno-rozplywna naskórka i (lub) zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej – zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na ustach, w okolicy oka lub jamy ustnej, złuszczenie się skóry, gorączka);
- niskie ciśnienie tętnicze krwi.

Rzadko (występujące rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość) oraz obrzęk naczynioruchowy (których objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypkę, swędzenie, pokrzywkę lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka, zawroty głowy);
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Hydrochlorotiazyd:

Bardzo często (występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- małe stężenie potasu we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi.

Często (występujące rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów):

- duże stężenie kwasu moczowego we krwi;
- małe stężenie magnezu we krwi;
- małe stężenie sodu we krwi;
- zawroty głowy, omdlenia przy wstawaniu;
- zmniejszony apetyt;
- nudności i wymioty;
- swędząca wysypka i inne rodzaje wysypki;
- niemożność wystąpienia erekcji i jej utrzymania.

Rzadko (występujące rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- mała liczba płytek krwi (niekiedy z towarzyszącym krwawieniem lub powstawaniem siniaków pod skórą);
- duże stężenie wapnia we krwi;
- duże stężenie cukru we krwi;
- pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej;
- stan przygnębienia (depresja);
- zaburzenia snu;
- zawroty głowy;
- ból głowy;
- uczucie mrowienia lub drętwienia;
- zaburzenia widzenia;
- nieregularna czynność serca;
- uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej;
- zaparcie;
- biegunka;
- zaburzenia czynności wątroby, którym może towarzyszyć zażółcenie skóry i oczu;
- zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne;
- obecność cukru w moczu.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów):

- gorączka, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej, częstsze występowanie infekcji (brak lub mała liczba krwinek białych);
- bladeść skóry, zmęczenie, uczucie duszności, ciemne zabarwienie moczu (niedokrwistość hemolityczna);
- wysypka, świąd, pokrzywka, trudności z oddychaniem lub przełykaniem, zawroty głowy (reakcje nadwrażliwości);
- stan splątania, zmęczenie, drżenie mięśni i skurcze mięśni, przyspieszony oddech (zasadowica hipochloremiczna);
- trudności w oddychaniu z gorączką, kaszlem, świszczącym oddechem, dusznością (zespół zaburzeń oddechowych, w tym zapalenie płuc i obrzęk płucny);
- silny ból w górnej okolicy brzucha (zapalenie trzustki);
- wysypka na twarzy, ból stawów, choroby mięśni, gorączka (toczeń rumieniowaty);
- zapalenie naczyń krwionośnych z objawami takimi jak wysypka, purpurowo-czerwone plamy, gorączka (zapalenie naczyń);
- ciężka choroba skóry powodująca wysypkę, zaczerwienienie, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączkę (toksyczna martwica naskórka).

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- osłabienie;
- łatwe powstawanie siniaków i częste infekcje (niedokrwistość aplastyczna);
- osłabienie widzenia lub ból oka związane z wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym (potencjalne objawy jaskry ostrej zamykającego się kąta);
- ciężka choroba skóry, która powoduje wysypkę, zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach i w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączkę (rumień wielopostaciowy).
- kurcz mięśni;
- znacznie zmniejszona ilość wydalanego moczu (potencjalne objawy zaburzeń czynności nerek lub niewydolności nerek), osłabienie (astenia);
- gorączka.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK SPRIMEO HCT

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Sprimeo HCT po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Sprimeo HCT

- Każda tabletkowa powlekana leku Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazidu. Ponadto lek zawiera celulozę mikrokryształiczną, krospowidon, laktozę jednowodną, skrobię pszeniczną, powidon, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną bezwodną, talk, hypromelozę, makrogol, tytanu dwutlenek (E171).
- Każda tabletkowa powlekana leku Sprimeo HCT 150 mg/25 mg zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazidu. Ponadto lek zawiera celulozę mikrokryształiczną, krospowidon, laktozę jednowodną, skrobię pszeniczną, powidon, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną bezwodną, talk, hypromelozę, makrogol, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172).
- Każda tabletkowa powlekana leku Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 12,5 mg hydrochlorotiazidu. Ponadto lek zawiera celulozę mikrokryształiczną, krospowidon, laktozę jednowodną, skrobię pszeniczną, powidon, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną bezwodną, talk, hypromelozę, makrogol, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172).
- Każda tabletkowa powlekana leku Sprimeo HCT 300 mg/25 mg zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) i 25 mg hydrochlorotiazidu. Ponadto lek zawiera celulozę mikrokryształiczną, krospowidon, laktozę jednowodną, skrobię pszeniczną, powidon, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną bezwodną, talk, hypromelozę, makrogol, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Sprimeo HCT i co zawiera opakowanie

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane ma postać białych, owalnych tabletek powlekanych z nadrukiem „LCI” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg tabletki powlekane ma postać bladeżółtych, owalnych tabletek powlekanych z nadrukiem „CLL” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane ma postać fioletowo-białych, owalnych tabletek powlekanych z nadrukiem „CVI” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg tabletki powlekane ma postać jasnożółtych, owalnych tabletek powlekanych z nadrukiem „CVV” po jednej stronie i „NVR” po przeciwnej stronie.

Lek Sprimeo HCT jest dostępny w opakowaniach zawierających 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 lub 98 tabletek.

Opakowania zawierające 90 (3x30), 98 (2x49) or 280 (20x14) tabletek stanowią opakowania zbiorcze.

Nie wszystkie rodzaje opakowań lub dawki muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

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

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu