

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: Cada comprimido contém 25 mg de lactose mono-hidratada e 24,5 mg de amido de trigo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, ovaloide, branco, biconvexo, com impressão “LCI” numa face e “NVR” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos.

Sprimeo HCT é indicado em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno ou hidroclorotiazida em monoterapia.

Sprimeo HCT é indicado como terapêutica de substituição em doentes adequadamente controlados com aliscireno e hidroclorotiazida, administrados em simultâneo, com o mesmo nível de dose da associação.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Sprimeo HCT é de um comprimido por dia. Sprimeo HCT deve ser tomado com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Sprimeo HCT não deve ser tomado com sumo de toranja.

O efeito antihipertensivo é claramente visível após 1 semana e o efeito máximo é geralmente visível dentro de 4 semanas.

#### Posologia em doentes não adequadamente controlados com aliscireno ou hidroclorotiazida em monoterapia

Pode ser recomendada a titulação da dose individual de cada um dos componentes antes de mudar para a associação fixa. Quando for clinicamente apropriado, pode ser considerada a mudança directa da monoterapia para a associação fixa.

Sprimeo HCT 150 mg /12,5 mg pode ser administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno 150 mg ou hidroclorotiazida 12,5 mg em monoterapia.

Se a pressão arterial permanecer não controlada após 2-4 semanas de tratamento, a dose pode ser titulada até ao máximo de Sprimeo HCT 300 mg/25 mg por dia. A dosagem deve ser individualizada e ajustada em função da resposta clínica do doente.

#### Posologia como terapêutica de substituição

Para facilitar, os doentes a tomar aliscireno e hidroclorotiazida separadamente podem ser mudados para os comprimidos da associação fixa Sprimeo HCT contendo as mesmas doses dos componentes.

#### Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com anúria e em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O uso concomitante de Sprimeo HCT com Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARA) ou Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

#### Afecção hepática

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com afecção hepática ligeira a moderada (ver secção 5.2). Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com afecção hepática grave (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Idosos (mais de 65 anos)

A dose inicial recomendada de aliscireno em doentes idosos é de 150 mg. Não se observa uma redução adicional clinicamente significativa da pressão arterial pelo aumento da dose para 300 mg na maioria dos doentes idosos.

#### Doentes pediátricos

Sprimeo HCT não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à ausência de dados de segurança e eficácia (ver secção 5.2).

### **4.3 Contra-indicações**

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1), ou a outras substâncias derivadas das sulfonamidas.
- História de angioedema com aliscireno.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).
- Anúria.
- Compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hipocaliemia refractária, hiponatremia, hipercalemia e hiperuricemia sintomática.
- Afecção hepática grave.
- O uso concomitante de aliscireno com ciclosporina e itraconazol, dois inibidores muito potentes da glicoproteína-P (gp-P), e outros inibidores potentes da gp-P (p. ex. quinidina) é contra-indicado (ver secção 4.5).
- O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Foi notificada hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercaliemia e alterações da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos susceptíveis, especialmente em associação com medicamentos que afectam este sistema (ver secção 5.1). Consequentemente, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da associação de aliscireno com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de um antagonista dos receptores da angiotensina II (ARA) não é recomendado.

O uso de aliscireno em associação com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3).

##### Insuficiência cardíaca

O aliscireno deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave (New York Heart Association (NYHA) classes funcionais III-IV). Sprimeo HCT deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca devido à escassez de dados de segurança e eficácia clínica.

##### Angioedema

Tal como com outros fármacos com acção sobre o sistema renina angiotensina, foram notificados angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) em doentes tratados com aliscireno.

Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina) (ver secção 4.8).

Doentes com antecedentes de angioedema podem ter um risco aumentado de angioedema durante o tratamento com aliscireno (ver secções 4.3 e 4.8). A prescrição de aliscireno a doentes com antecedentes de angioedema deve ser feita com precaução e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento (ver secção 4.8), especialmente no início do tratamento.

Se ocorrer angioedema, a terapêutica com Sprimeo HCT deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciada terapêutica adequada e monitorização até à resolução total e permanente dos sinais e dos sintomas. Se a língua, a glote ou a laringe tiverem sido afectadas deve ser administrada adrenalina. Além disso, devem ser tomadas medidas para manter as vias respiratórias desobstruídas.

##### Doentes com depleção do volume e/ou de sódio

Pode ocorrer hipotensão sintomática em doentes com depleção do volume e/ou de sódio, tais como aqueles tratados com doses elevadas de diuréticos, após o início do tratamento com Sprimeo HCT. Sprimeo HCT deverá ser apenas utilizado após a correcção de qualquer depleção de sódio e/ou do volume pré-existente.

### Alterações dos electrólitos séricos

O tratamento com Sprimeo HCT deve apenas começar após correcção de hipocaliemia e alguma hipomagneseemia co-existente. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo episódio de hipocaliemia ou exacerbar hipocaliemia pré-existente. Os diuréticos tiazídicos devem ser administrados com precaução em doentes com condições que envolvem o aumento de perda de potássio, por exemplo nefropatias com perda de sal e compromisso pré-renal (cardiogénico) da função renal. Se ocorrer hipocaliemia durante a terapêutica com hidroclorotiazida, o tratamento com Sprimeo HCT deve ser interrompido até correcção estável do equilíbrio de potássio. Apesar de a hipocaliemia estar associada à utilização de diuréticos tiazídicos, a terapêutica concomitante com aliscireno pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, doentes com diurese intensa, doentes com ingestão oral inadequada de electrólitos e doentes com terapêutica concomitante com corticosteróides ou hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secções 4.5 e 4.8).

Pelo contrário, foram observados aumentos de potássio sérico com aliscireno durante a experiência pós-comercialização e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com acção no SRAA ou por fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINE). De acordo com a prática médica padrão, se a co-administração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos electrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com IECA e ARA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.5 e 4.8).

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hiponatremia e alcalose hipoclorémica ou exacerbar hiponatremia pré-existente. Foi observada hiponatremia acompanhada por sintomas neurológicos (náuseas, desorientação progressiva, apatia). O tratamento com hidroclorotiazida deve apenas ser iniciado após correcção de hiponatremia pré-existente. Caso ocorra hiponatremia grave ou rápida durante a terapêutica com Sprimeo HCT, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

Não há evidência de que o Sprimeo HCT possa reduzir ou evitar a hiponatremia provocada por diuréticos. O deficit de cloreto é geralmente ligeiro e normalmente não requer tratamento.

Todos os doentes em tratamento com diuréticos tiazídicos devem ser periodicamente monitorizados para determinação de desequilíbrios de electrólitos, particularmente potássio, sódio e magnésio.

As tiazidas reduzem a excreção de cálcio na urina e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos do metabolismo do cálcio. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correcção de alguma hipercalcemia pré-existente. Sprimeo HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Hipercalcemia elevada pode ser evidência de hiperparatiroidismo oculto. A administração de tiazidas deve ser interrompida antes de serem efectuados testes à função paratiróide.

### Compromisso renal e transplante renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crónica. Quando Sprimeo HCT é utilizado em doentes com compromisso renal, recomenda-se monitorização periódica dos electrólitos séricos incluindo os níveis de potássio, creatinina e ácido úrico. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com compromisso renal grave ou anúria (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeiro a moderado (TFG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Não existe experiência sobre a administração de Sprimeo HCT em doentes que tenham sido recentemente submetidos a transplante renal.

Tal como com outros fármacos com acção sobre o sistema renina-angiotensina, deve ter-se cuidado quando o aliscireno é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (por ex.: devido a hemorragia, diarreia grave prolongada, vómitos prolongados, etc.) doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes a tomar aliscireno durante a experiência após comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

### Afecção hepática

As tiazidas devem ser utilizadas com precaução em doentes com compromisso da função hepática ou doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações no equilíbrio de líquido ou electrólitos podem precipitar coma hepático. Não é necessário proceder a qualquer ajuste da dose inicial em doentes com afeção hepática ligeira a moderada. Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Sprimeo HCT em doentes com compromisso hepático grave. Devido ao componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.3 e 5.2).

Não existe experiência clínica com Sprimeo HCT em doentes com afeção hepática.

### Inibidores moderados da gp-P

A co-administração de aliscireno 300 mg com cetoconazol 200 mg ou verapamilo 240 mg resultou num aumento de 76% ou 97% na AUC do aliscireno, respectivamente. Assim, recomenda-se precaução ao administrar aliscireno com inibidores moderados da gp-P tais como o cetoconazol ou verapamilo (ver secção 4.5).

### Estenose aórtica e da válvula mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodilatadores, recomenda-se especial cuidado em doentes com stenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

### Estenose da artéria renal e hipertensão renovascular

Não existem dados clínicos controlados suficientes sobre a utilização de Sprimeo HCT em doentes com stenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou com stenose em caso de rim único. No entanto, tal como com outros fármacos com acção sobre o sistema renina-angiotensina existe um risco acrescido de insuficiência renal, incluindo compromisso renal agudo quando doentes com stenose da artéria renal são tratados com aliscireno. Assim, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer compromisso renal o tratamento deve ser interrompido.

### Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou activam o lúpus eritematoso sistémico.

### Efeitos metabólicos e endócrinos

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glucose e aumentar os níveis séricos de colesterol e triglicéridos e ácido úrico. Em doentes diabéticos pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou fármacos hipoglicemiantes orais. O uso concomitante de Sprimeo HCT com ARA e IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* (ver secção 4.3)

Devido ao componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT é contra-indicado em hiperuricemia sintomática (ver secção 4.3). A hidroclorotiazida poderá aumentar os níveis de ácido úrico sérico devido à redução da depuração de ácido úrico e poderá causar ou exacerbar hiperuricemia bem como precipitar a gota em doentes susceptíveis.

As tiazidas reduzem a excreção urinária de cálcio e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos no metabolismo do cálcio. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correcção de alguma hipercalcemia pré-existente. Sprimeo HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Uma marcada hipercalcemia pode ser sintoma de hiperparatiroidismo subjacente. A terapêutica com tiazidas deve ser interrompida antes de se efectuarem testes à função paratiroideia.

### Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reacção de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reacções de fotosensibilidade durante a terapêutica com Sprimeo HCT recomenda-se a interrupção do tratamento. Se for considerado essencial retomar a administração de um diurético recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou a utilização de raios ultravioleta (UVA) artificiais.

### Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reacção idiossincrática resultando em miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem o aparecimento agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e ocorre normalmente horas a semanas após o início do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente. O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os factores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado poderão incluir história de alergia a penicilina ou sulfonamida.

### Geral

Em caso de diarreia grave e persistente, deve interromper-se a terapêutica com Sprimeo HCT.

Tal como com qualquer outro fármaco anti-hipertensor, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar em enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Podem ocorrer reacções de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes, mas estas são mais prováveis em doentes com alergia e asma.

### Excipientes

Sprimeo HCT contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sprimeo HCT contém amido de trigo. Adequado para indivíduos com doença celíaca. Doentes com alergia ao trigo (diferente da doença celíaca) não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Informação sobre interações com Sprimeo HCT

*Medicamentos que afectam os níveis de potássio sérico:* o efeito de depleção de potássio da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito poupador de potássio do aliscireno. No entanto, seria de esperar que este efeito da hidroclorotiazida sobre o potássio sérico fosse potenciado por outros medicamentos associados a perdas de potássio e hipocaliemia (ex. outros diuréticos caluréticos, corticosteróides, laxantes, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados de ácido salicílico). Por outro lado, o uso concomitante de outros agentes que afectam o SRAA, de AINE ou de agentes que aumentam os níveis de potássio sérico (p. ex.: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a co-medicação com um agente que afecte o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

*Medicamentos afectados por desequilíbrios do potássio sérico:* recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando Sprimeo HCT é administrado com medicamentos afectados por desequilíbrios de potássio sérico (ex. glicosídeos digitálicos, anti-arrítmicos).

*Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da cicloxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico e AINEs não selectivos:* Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, os AINEs podem reduzir o efeito anti-hipertensor de aliscireno. Os AINEs podem também reduzir a actividade diurética e antihipertensora da hidroclorotiazida.

Em alguns doentes com compromisso da função renal (doentes desidratados ou doentes idosos), aliscireno e hidroclorotiazida administrados simultaneamente com AINEs pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Assim, a associação de Sprimeo HCT com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

*Outros fármacos anti-hipertensores:* o efeito anti-hipertensor de Sprimeo HCT pode ser aumentado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores.

### Informação adicional sobre interações com aliscireno

O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Substâncias que foram investigadas em estudos clínicos de farmacocinética com aliscireno incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, mononitrato-5-isossorbido, digoxina, metformina, amlodipina, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. Não foram identificadas interações clinicamente relevantes. Consequentemente não é necessário ajuste posológico do aliscireno ou destes medicamentos administrados concomitantemente.

*Interações com a glicoproteína-P:* identificou-se MDR1/ Mdr1a/1b (gp-P) como sendo o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno nos estudos pré-clínicos. Num ensaio clínico a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente 50%. Outros indutores da gp-P (hipericão) podem diminuir a biodisponibilidade de aliscireno. Apesar de não ter sido estudado para o aliscireno, sabe-se que a gp-P também controla a absorção pelos tecidos de uma variedade de substratos e inibidores da gp-P e pode aumentar as razões de concentração dos tecidos para o plasma. Assim, os inibidores da gp-P podem aumentar os níveis nos tecidos mais do que no plasma. O potencial para interações medicamentosas no ponto de absorção de gp-P irá depender do grau de inibição deste transportador.

*Inibidores potentes da gp-P:* um estudo de interação medicamentosa com administração única em indivíduos saudáveis demonstrou que a ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta a  $C_{max}$  de 75 mg de aliscireno aproximadamente 2,5 vezes e a AUC aproximadamente 5 vezes. O aumento pode ser maior com doses superiores de aliscireno. Em indivíduos saudáveis, o itraconazol (100 mg) aumenta a AUC e a  $C_{max}$  de aliscireno (150 mg) 6,5 vezes e 5,8 vezes, respectivamente. Assim, é contra-indicado o uso concomitante de aliscireno e inibidores potentes da gp-P (ver secção 4.3).

*Inibidores moderados da gp-P:* a co-administração de cetoconazol (200 mg) ou verapamilo (240 mg) com aliscireno (300 mg) resultou no aumento de 76% ou 97% na AUC de aliscireno, respectivamente. Espera-se que a variação dos níveis plasmáticos de aliscireno na presença de cetoconazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a co-administração de aliscireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetoconazol, verapamilo ou outros inibidores moderados da gp-P (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

*Substratos da gp-P ou inibidores fracos:* não se observaram interações relevantes com atenolol, digoxina, amlodipina ou cimetidina. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a AUC e  $C_{max}$  na fase estacionária de aliscireno (300 mg) aumentaram em 50%.

*Inibidores do polipeptídeo de transporte do anião orgânico (OAPT):* Estudos pré-clínicos indicam que o aliscireno pode ser um substrato de polipeptídeo de transporte do anião orgânico. Assim, existe potencial de interações entre inibidores de OAPT e aliscireno quando administrados concomitantemente (ver interação com sumo de toranja).

*Sumo de toranja:* A administração de sumo de toranja com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e  $C_{max}$  de aliscireno. A co-administração com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 61% na AUC de aliscireno e a co-administração com aliscireno 300 mg resultou num decréscimo de 38% na AUC de aliscireno. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que o sumo de toranja tem na inibição da captação de aliscireno, no tracto gastrointestinal, devido a inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico. Deste modo, devido ao risco de insuficiência terapêutica o sumo de toranja não deve ser tomado com Sprimeo HCT.

*Furosemida:* quando o aliscireno foi administrado com furosemida, a AUC e  $C_{max}$  da furosemida foram reduzidas em 28% e 49%, respectivamente. É portanto recomendável que os efeitos sejam monitorizados quando se inicia ou se ajusta a terapêutica com furosemida, para evitar a possível subutilização em situações clínicas de sobrecarga de volume.

*Varfarina:* não foram avaliados os efeitos de aliscireno sobre a farmacocinética da varfarina.

*Ingestão de alimentos:* refeições com elevado teor de gordura demonstraram reduzir substancialmente a absorção de aliscireno.

### Informação adicional sobre interacções com hidroclorotiazida

Quando administrados concomitantemente, os seguintes medicamentos podem interagir com diuréticos tiazídicos:

*Lítio:* a depuração renal do lítio é diminuída pelas tiazidas, pelo que o risco de toxicidade do lítio pode ser aumentado pela hidroclorotiazida. A administração concomitante de lítio e hidroclorotiazida não é recomendada. Se esta associação for realmente necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis de lítio sérico durante o uso concomitante.

*Medicamentos que podem induzir torsades de pointes:* Devido ao risco de hipocaliemia, a hidroclorotiazida deverá ser administrada com precaução quando associada com medicamentos que possam induzir *torsades de pointes*, em particular antiarrítmicos Classe Ia e Classe III e alguns antipsicóticos.

*Medicamentos que afectam o nível sérico de sódio:* O efeito hiponatrémico dos diuréticos pode ser intensificado através da administração concomitante de medicamentos tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. É necessária precaução na administração prolongada destes medicamentos.

*Aminas pressoras (p. ex. noradrenalina, adrenalina):* A hidroclorotiazida pode reduzir a resposta às aminas pressoras tais como noradrenalina. O significado clínico deste efeito é incerto e não é suficiente para impedir a sua utilização.

*Digoxina ou outros glicosídeos digitálicos:* Podem ocorrer, como efeitos indesejáveis, hipocaliemia ou hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas, favorecendo o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos.

*Vitamina D e sais de cálcio:* A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou com sais de cálcio pode potenciar o aumento do cálcio sérico. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos poderá levar a hipercalcemia em doentes predispostos a hipercalcemia (p. ex. hiperparatiroidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malignas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

*Fármacos antidiabéticos (p. ex. insulina e fármacos antidiabéticos orais):* As tiazidas podem alterar a tolerância à glucose. Pode ser necessário ajuste posológico do medicamento antidiabético (ver secção 4.4). A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

*Bloqueadores beta e diazóxido:* O uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com bloqueadores beta, pode aumentar o risco de hiperglicemia. Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o efeito hiperglicémico do diazóxido.

*Medicamentos usados no tratamento da gota:* Pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos uricosúricos uma vez que a hidroclorotiazida pode elevar o nível de ácido úrico sérico. Pode ser necessário o aumento da posologia do probenecida e ou da sulfimpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reacções de hipersensibilidade ao alopurinol.

*Fármacos anticolinérgicos e outros medicamentos que afectem a motilidade gástrica:* A biodisponibilidade dos diuréticos de tipo tiazídico pode ser aumentada por fármacos anticolinérgicos (p. ex. atropina, biperideno) aparentemente devido a uma redução da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico. Por outro lado, prevê-se que substâncias procinéticas tais como cisaprida podem diminuir a biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos.

*Amantadina:* As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reacções adversas causadas pela amantadina.

*Resinas de troca de iões:* A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é reduzida por colestiramina ou colestipol. Isto pode resultar em efeitos sub-terapêuticos dos diuréticos tiazídicos. Porém, o escalonamento da dosagem de hidroclorotiazida e resina de forma a que a hidroclorotiazida seja administrada pelo menos 4 horas antes ou 4-6 horas após a administração de resinas irá potencialmente minimizar a interacção.

*Fármacos citotóxicos:* As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem reduzir a excreção renal de fármacos citotóxicos (p. ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielosuppressores.

*Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes:* As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, potenciam a acção de relaxantes musculares tais como os derivados do curare.

*Álcool, barbitúricos ou narcóticos:* A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com substâncias que também têm um efeito de redução da pressão arterial (p. ex. através da redução da actividade simpática do sistema nervoso central ou de vasodilatação directa) podem potenciar hipotensão ortostática.

*Metildopa:* Foram notificados casos pontuais de anemia hemolítica que ocorreram com a utilização concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.

*Agentes iodados de contraste:* Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe risco acrescido de insuficiência renal aguda especialmente com doses altas do produto iodado. Os doentes devem ser rehidratados antes da administração.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de aliscireno em mulheres grávidas. O aliscireno não foi teratogénico em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Outras substâncias com acção directa sobre o SRAA estiveram associadas a malformações fetais graves e nados-mortos quando utilizadas durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de acção farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio electrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada no edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclampsia devido ao risco de redução do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem um efeito benéfico sobre o curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada na hipertensão essencial em mulheres grávidas excepto em situações raras em que não seja possível utilizar outro tratamento.

Não foram efectuados estudos clínicos com esta associação, portanto Sprimeo HCT não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que planeiem engravidar e é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3). Deve ser iniciada terapêutica alternativa antes de planear engravidar. Se for detectada gravidez durante a terapêutica, Sprimeo HCT deve ser interrompido, o mais rápido possível.

#### Amamentação

Desconhece-se se o aliscireno é excretado no leite materno. O aliscireno foi excretado no leite de ratos lactantes.

A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas originando diurese intensa podem inibir a produção de leite.

Não se recomenda o uso de Sprimeo HCT durante a amamentação. Se Sprimeo HCT for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não é provável que Sprimeo HCT afecte a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, sob o efeito de terapêutica anti-hipertensora podem, ocasionalmente, ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Associação aliscireno/hidroclorotiazida

A segurança de Sprimeo HCT foi avaliada em 9 ensaios clínicos com mais de 3.900 doentes, incluindo mais de 700 tratados durante mais de 6 meses, e 190 durante mais de 1 ano. A incidência de efeitos indesejáveis não demonstrou estar relacionada com o sexo, a idade, o índice de massa corporal, a raça ou a etnia. O tratamento com Sprimeo HCT resultou numa incidência global de reacções adversas com doses até 300 mg/25 mg semelhante à do placebo. Os efeitos indesejáveis foram geralmente de natureza ligeira e transitória e apenas esporadicamente foi necessário interrupção da terapêutica. A reacção adversa observada com Sprimeo HCT mais frequente foi diarreia. As reacções adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais de Sprimeo HCT (aliscireno e hidroclorotiazida) e listadas nos respectivos parágrafos dos componentes individuais podem ocorrer com Sprimeo HCT.

A frequência das reacções adversas medicamentosas apresentadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

#### **Doenças gastrointestinais**

Frequentes: Diarreia

*Diarreia:* a diarreia é um efeito indesejável relacionado com a dose do aliscireno. Em ensaios clínicos controlados, a incidência de diarreia em doentes tratados com Sprimeo HCT foi de 1,3% comparativamente com 1,4% dos doentes tratados com aliscireno ou 1,9% com hidroclorotiazida.

*Potássio sérico:* Num ensaio clínico alargado controlado com placebo, os efeitos opostos de aliscireno (150 mg ou 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) sobre o potássio sérico praticamente contrabalançaram-se em muitos doentes. Nos outros doentes, um ou o outro efeito pode ser dominante. Devem ser efectuadas determinações periódicas do potássio sérico para detectar possíveis desequilíbrios de electrólitos em doentes de risco, com intervalos regulares. (ver secções 4.4 e 4.5).

#### Informação adicional sobre os componentes individuais

Outras reacções adversas relatadas com cada um dos componentes individuais podem ocorrer com Sprimeo HCT mesmo se não observadas nos ensaios clínicos.

#### Aliscireno

A terapêutica com aliscireno até 300 mg resultou numa incidência global de reacções adversas semelhante ao placebo. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira e transitória e só raramente foi necessária interrupção do tratamento. A reacção adversa mais frequente é diarreia.

As reacções adversas conhecidas de aliscireno estão incluídas na tabela abaixo utilizando a mesma convenção descrita anteriormente para a associação fixa.

#### **Doenças do sistema nervoso**

Frequentes: Tonturas

#### **Vasculopatias**

Pouco frequentes: Hipotensão

#### **Doenças gastrointestinais**

Frequentes: Diarreia

#### **Doenças do sistema imunitário**

Raros: Reacções de hipersensibilidade

#### **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos**

Pouco frequentes: Erupção cutânea, reacções adversas cutâneas graves (RACG) incluindo necrólise epidérmica tóxica (NEP) e reacções da mucosa oral

Raros: Angioedema

#### **Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos**

Frequentes: Artralgia

#### **Doenças renais e urinárias**

Pouco frequentes: Insuficiência renal aguda, compromisso renal

#### **Perturbações gerais e alterações no local de administração**

Pouco frequentes: Edema periférico

#### **Exames complementares de diagnóstico**

Frequentes: Hipercaliemia

Raros: Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito

Raros: Aumento dos níveis de creatinina no sangue

Observou-se angioedema e reacções de hipersensibilidade durante a terapêutica com aliscireno. Em ensaios clínicos controlados, o angioedema e as reacções de hipersensibilidade ocorreram raramente durante a terapêutica com aliscireno com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou comparadores.

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) durante a experiência pós-comercialização. Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da ECA ou ARA).

Reacções de hipersensibilidade foram também notificadas na experiência após comercialização.

Na eventualidade de quaisquer sinais sugestivos de uma reacção de hipersensibilidade/angioedema (em particular dificuldade em respirar ou engolir, erupção cutânea, prurido, urticária ou edema da face, extremidades, olhos, lábios e/ou língua, tonturas) os doentes devem interromper o tratamento e contactar o médico (ver secção 4.4).

Foi comunicada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reacção de hipersensibilidade.

*Hemoglobina e hematócrito:* observaram-se reduções ligeiras da hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/l e 0,16% de volume, respectivamente). Nenhum doente interrompeu a terapêutica devido a anemia. Este efeito é também observado com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, tais como IECA e ARA.

*Potássio sérico:* foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com acção sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a co-administração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos electrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Durante a experiência pós-comercialização, foi notificada disfunção renal e casos de insuficiência renal aguda em doentes de risco (ver secção 4.4). Foram também notificados casos de edema periférico, aumento de creatinina no sangue e reacções adversas cutâneas graves (RACG) incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET) e reacções da mucosa oral.

### Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida tem sido extensivamente prescrita há muitos anos, frequentemente em doses superiores às incluídas em Sprimeo HCT. As seguintes reacções adversas têm sido notificadas em doentes tratados com diuréticos tiazídicos isoladamente, incluindo hidroclorotiazida:

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Raros:	Trombocitopenia, por vezes com púrpura
Muito raros:	Agranulocitose, depressão da medula óssea, anemia hemolítica, leucopenia
Desconhecido:	Anemia aplástica
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Muito raros:	Hipersensibilidade
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes:	Hipocalcemia
Frequentes:	Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Raros:	Hipercalcaemia, hiperglicemia, deterioração do estado metabólico do diabético
Muito raros:	Alcalose hipoclorémica
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Raros:	Depressão, perturbações do sono
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Raros:	Tonturas, cefaleias, parestesia
<b>Afecções oculares</b>	
Raros:	Alterações da visão
Desconhecido:	Glaucoma agudo do ângulo fechado
<b>Cardiopatias</b>	
Raros:	Arritmias cardíacas
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes:	Hipotensão ortostática
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Muito raros:	Dificuldade respiratória (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes:	Perda de apetite, náuseas ligeiras e vômitos
Raros:	Desconforto abdominal, obstipação, diarreia
Muito raros:	Pancreatite
<b>Afecções hepatobiliares</b>	
Raros:	Colestase intrahepática, icterícia
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes:	Urticária e outras formas de erupção cutânea
Raros:	Reacções de fotosensibilidade
Muito raros:	Reacções do tipo lúpus eritematoso, reactivação do lúpus eritematoso cutâneo, vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica
Desconhecido:	Eritema multiforme
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Desconhecido:	Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Desconhecido:	Disfunção renal, insuficiência renal aguda
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Frequentes:	Impotência
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Desconhecido:	Astenia, pirexia
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes:	Aumento do colesterol e dos triglicéridos
Raros:	Glicosúria

## 4.9 Sobredosagem

Não existe informação disponível sobre o tratamento de sobredosagem com Sprimeo HCT. As manifestações mais prováveis de sobredosagem seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensor do aliscireno.

A sobredosagem com hidroclorotiazida está associada com depleção de electrólitos (hipocaliemia, hipocloremia, hiponatremia) e desidratação como resultado de diurese excessiva. Os sinais mais frequentes e sintomas de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode provocar espasmos musculares e/ou arritmias cardíacas acentuadas associadas ao uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou certos medicamentos antiarrítmicos. Se ocorrer hipotensão sintomática deve iniciar-se terapêutica de suporte.

Num estudo efectuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (< 2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de sobre-exposição a aliscireno.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da renina (aliscireno) associação com diuréticos (hidroclorotiazida), código ATC: C09XA52

Sprimeo HCT combina duas substâncias antihipertensoras para controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: aliscireno pertence à classe dos inibidores directos da renina e a hidroclorotiazida à classe dos diuréticos tiazídicos. A associação destas substâncias com mecanismos de acção complementares produz um efeito antihipertensor aditivo, produzindo uma maior redução da pressão arterial do que os componentes isoladamente.

#### Aliscireno

O aliscireno é um inibidor directo, activo por via oral, não-péptido, potente e selectivo da renina humana.

Ao inibir a enzima renina, o aliscireno inibe o SRAA no ponto de activação, bloqueando a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Enquanto outros fármacos com acção sobre o SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA)) originam um aumento compensatório da actividade da renina plasmática (ARP), a terapêutica com aliscireno reduz a ARP em doentes hipertensos entre 50 a 80%. Reduções semelhantes foram observadas quando o aliscireno foi associado a outros fármacos anti-hipertensores. Actualmente desconhecem-se as implicações clínicas dos efeitos sobre a ARP.

Em doentes hipertensos, a administração única diária de aliscireno nas doses de 150 mg e de 300 mg, produziu reduções dependentes da dose, tanto na pressão sistólica como na pressão diastólica, que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas (mantendo o benefício na madrugada), com uma relação vale-pico média para resposta diastólica até 98%, para a dose de 300 mg. Foi observado 85 a 90% do efeito máximo na redução da pressão arterial, após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante um tratamento prolongado e independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia.

Estão disponíveis estudos com a terapêutica de associação de aliscireno associado ao diurético hidroclorotiazida, ao bloqueador do canal do cálcio amlodipina e ao bloqueador beta atenolol. Estas associações foram eficazes e bem toleradas.

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos ( $\geq 65$  anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto que a diarreia foi mais frequente com o tratamento com aliscireno do que com ramipril (6,6% vs 5,0%).

Num estudo de 8 semanas em 754 hipertensos idosos ( $\geq 65$  anos) e doentes muito idosos (30%  $\geq 75$  anos) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detectado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

Não houve evidência de hipotensão após a primeira dose nem de efeitos sobre a frequência cardíaca em doentes tratados em ensaios clínicos controlados. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores basais após algumas semanas, sem evidência de exacerbação de efeito na pressão arterial ou ARP.

Num estudo de 36 semanas incluindo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquémica, não foram detectadas alterações no que respeita o remodelamento ventricular diagnosticado pelo volume sistólico final ventricular esquerdo com aliscireno comparativamente com placebo em associação a terapêutica de base.

As taxas combinadas de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente, acidente vascular cerebral e morte súbita com reanimação foram semelhantes no grupo de aliscireno e no grupo de placebo. Contudo, em doentes que receberam aliscireno houve uma taxa significativamente superior de hipercalemia, hipotensão e disfunção renal comparativamente com o grupo de placebo.

O benefício cardiovascular e ou renal de aliscireno foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, em 8.606 doentes com diabetes tipo 2 e doença crónica renal (evidenciada por proteinúria e/ou TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) com ou sem doença cardíaca. Na maioria dos doentes a pressão arterial encontrava-se bem controlada no início do estudo. O objectivo primário foi um conjunto de complicações renais e cardiovasculares.

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos receptores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados preliminares do estudo indicaram uma taxa de risco para o objectivo primário de 1,09 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95%: entre 0,97, 1,22, bilateral  $p=0,17$ ). Além disso, observou-se um aumento de incidência de acontecimentos adversos graves com aliscireno comparativamente com placebo, complicações renais (4,7% *versus* 3,3%), hipercalemia (36,9% *versus* 27,1%), hipotensão (18,4% *versus* 14,6%) e acidente vascular cerebral (2,7% *versus* 2,0%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral não fatal foi maior em doentes com compromisso renal.

### Hidroclorotiazida

O local de acção dos diuréticos tiazídicos reside, principalmente, no túbulo contornado distal renal. Foi demonstrado que existe um receptor de elevada afinidade no cortex renal, como local de ligação principal para a acção diurética da tiazida e inibição do transporte de NaCl no túbulo contornado distal. O mecanismo de acção das tiazidas processa-se por inibição do co-transporte de Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> competindo para o local de ligação do Cl<sup>-</sup>, afectando assim os mecanismos de reabsorção dos electrólitos: directamente por aumento da excreção de sódio e cloretos numa quantidade aproximadamente idêntica e indirectamente, pela redução do volume plasmático por esta acção diurética com aumentos consequentes da actividade da renina plasmática, secreção de aldosterona e perda urinária de potássio, e uma diminuição do potássio sérico.

### Aliscireno/hidroclorotiazida

Mais de 3.900 doentes hipertensos receberam Sprimeo HCT uma vez por dia em ensaios clínicos.

Em doentes hipertensos, a administração de Sprimeo HCT uma vez por dia provocou reduções dependentes da dose tanto na pressão arterial sistólica como na pressão arterial diastólica que se mantiveram durante todo o intervalo entre doses de 24 horas. O efeito antihipertensor manifesta-se claramente dentro de 1 semana e o efeito máximo é geralmente evidente em 4 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante terapêutica de longa duração e foi independente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. O efeito antihipertensor de uma única dose da associação manteve-se durante 24 horas. Após interrupção da terapêutica com aliscireno (aliscireno com ou sem associação de hidroclorotiazida), o retorno aos valores iniciais da pressão arterial foi gradual (3-4 semanas) sem evidência de efeito *rebound*.

Sprimeo HCT foi estudado num ensaio controlado com placebo incluindo 2.762 doentes hipertensos com pressão arterial diastólica  $\geq 95$  mmHg e  $< 110$  mmHg (pressão arterial inicial média de 153,6/99,2 mmHg). Neste estudo, Sprimeo HCT em doses de 150 mg/12,5 mg até 300 mg/25 mg produziu reduções da pressão arterial (sistólica/diastólica) de 17,6/11,9 mmHg até 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, comparativamente com 7,5/6,9 mmHg com placebo. As maiores reduções na pressão arterial com estas doses em associação foram também significativamente maiores do que as doses respectivas de aliscireno e hidroclorotiazida quando utilizadas em monoterapia. A associação de aliscireno e hidroclorotiazida neutralizou o aumento reactivo da ARP provocado pela hidroclorotiazida.

Quando administrado em doentes hipertensos com pressão arterial marcadamente elevada (pressão arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 100$  mmHg) num ensaio controlado com placebo, Sprimeo HCT em doses de 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg administrado sem aumento de dose da monoterapia demonstrou taxas de controlo da pressão arterial sistólica/diastólica ( $< 140/90$  mmHg) significativamente maiores ( $< 140/90$  mmHg) comparativamente com as respectivas monoterapias. Nesta população, Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg produziu uma redução dependente da dose da pressão arterial sistólica/diastólica de 20,6/12,4 mmHg até 24,8/14,5 mmHg, que foram significativamente superiores às das respectivas monoterapias. A segurança da terapêutica de associação foi semelhante à das respectivas monoterapias independentemente da gravidade da hipertensão ou da presença ou ausência de risco cardiovascular adicional. A hipotensão e as reacções adversas relacionadas foram pouco frequentes com a terapêutica de associação sem aumento de incidência em doentes idosos.

Num ensaio aleatorizado com 880 doentes, que não responderam adequadamente à terapêutica com 300 mg de aliscireno, a associação de aliscireno/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg produziu reduções na pressão arterial sistólica/pressão arterial diastólica de 15,8/11,0 mmHg, que foram significativamente superiores à monoterapia com aliscireno 300 mg. Num estudo aleatorizado com 722 doentes sem resposta adequada à terapêutica com hidroclorotiazida 25 mg, a associação de aliscireno/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg produziu reduções na pressão arterial sistólica/pressão arterial diastólica de 16,78/10,7 mmHg, que foram significativamente superiores às obtidas com hidroclorotiazida 25 mg em monoterapia.

Num outro ensaio clínico, a eficácia e segurança de Sprimeo HCT foram também avaliadas em 489 doentes hipertensos obesos não respondedores a hidroclorotiazida 25 mg (valores basais de pressão arterial sistólica/diastólica 149,4/96,8 mmHg). Nesta população difícil de tratar, Sprimeo HCT produziu uma redução na pressão arterial (sistólica/diastólica) de 15,8/11,9 mmHg comparativamente com 15,4/11,3 mmHg para irbesartan/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg para amlodipina/hidroclorotiazida e 8,6/7,9 mmHg para hidroclorotiazida em monoterapia, com segurança semelhante a hidroclorotiazida em monoterapia.

Num estudo aleatorizado com 183 doentes com hipertensão grave (pressão arterial diastólica média na posição sentada  $\geq 105$  e  $< 120$  mmHg), a terapêutica com aliscireno em associação a hidroclorotiazida 25 mg demonstrou ser segura e eficaz na redução da pressão arterial.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Aliscireno

#### Absorção

Após absorção oral, o pico de concentração plasmática de aliscireno atinge-se após 1-3 horas. A biodisponibilidade absoluta de aliscireno é aproximadamente 2-3%. Refeições com elevado teor de gordura reduzem a  $C_{max}$  em 85% e a AUC em 70%. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido em 5-7 dias após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 2 vezes maiores do que a dose inicial.

#### Distribuição

Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 135 litros, indicando que o aliscireno se distribui extensamente pelo espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas do aliscireno é moderada (47-51%) e independente da concentração.

#### Metabolismo e eliminação

A semi-vida média é de cerca de 40 horas (intervalo entre 34-41 horas). O aliscireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (recuperação da dose radioactiva oral = 91%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

#### Linearidade

O aumento da exposição ao aliscireno foi ligeiramente superior ao aumento proporcional da dose. Após administração única de doses de 75 a 600 mg, a duplicação da dose resulta num aumento da AUC e  $C_{max}$  de  $\sim 2,3$  e  $2,6$ -vezes, respectivamente. Os mecanismos responsáveis pelo desvio à proporcionalidade da dose não foram identificados. Um mecanismo possível é a saturação dos veículos no ponto de absorção ou na via de eliminação hepatobiliar.

### Hidroclorotiazida

#### Absorção

A absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida ( $T_{max}$  de aproximadamente 2 h). O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

O efeito dos alimentos na absorção da hidroclorotiazida, se existir, tem pouco significado clínico. A biodisponibilidade absoluta de hidroclorotiazida é de 70% após a administração oral.

### Distribuição

O volume de distribuição aparente é de 4-8 l/kg. A hidroclorotiazida em circulação está ligada às proteínas séricas (40-70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula nos eritrocitos, aproximadamente 3 vezes o nível plasmático.

### Metabolismo e eliminação

A hidroclorotiazida é predominantemente eliminada como composto inalterado. A hidroclorotiazida é eliminada do plasma com uma semi-vida média de 6 a 15 horas na fase terminal da excreção. Não existem alterações na cinética da hidroclorotiazida em doses repetidas e a acumulação é mínima quando administrada uma vez ao dia. Mais de 95% da dose absorvida é excretada na urina sob a forma de composto inalterado. A depuração renal é composta por filtração passiva e secreção activa para o túbulo renal.

### Aliscireno/hidroclorotiazida

Após administração de comprimidos de Sprimeo HCT, o tempo de concentração mediano de pico plasmático é cerca de 1 hora para o aliscireno e 2,5 horas para a hidroclorotiazida.

A taxa e extensão da absorção de Sprimeo HCT são equivalentes às da biodisponibilidade de aliscireno e hidroclorotiazida quando administrados em monoterapia. Foi observado um efeito dos alimentos semelhante tanto para o Sprimeo HCT como para as monoterapias individuais.

### Características dos doentes

Sprimeo HCT demonstrou ser um tratamento anti-hipertensor de toma única diária eficaz em doentes adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A farmacocinética de aliscireno não foi significativamente afectada em doentes com doença hepática ligeira a moderada. Consequentemente, não é necessário ajuste posológico inicial de Sprimeo HCT em doentes com afecção hepática ligeira a moderada. Não existe informação disponível sobre doentes com afecção hepática grave tratados com Sprimeo HCT. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com afecção hepática grave (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste posológico inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Na presença de compromisso renal, os picos plasmáticos médios e os valores AUC de hidroclorotiazida estão aumentados e a taxa de excreção urinária está diminuída. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, observou-se um aumento de 3 vezes na AUC de hidroclorotiazida. Em doentes com compromisso renal grave observou-se um aumento na AUC de 8 vezes. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com anúria ou compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e o uso concomitante de Sprimeo HCT com ARA e IECA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3).

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em doentes com doença renal terminal em hemodiálise. A administração de uma dose oral única de 300 mg de aliscireno esteve associada a alterações muito pequenas na farmacocinética de aliscireno (alterações na C<sub>max</sub> inferiores a 1,2 vezes; aumento na AUC até 1,6 vezes) comparativamente com indivíduos saudáveis equiparados. O momento da hemodiálise não alterou significativamente a farmacocinética do aliscireno em doentes com DRT. Assim, se a administração de aliscireno a doentes com DRT em hemodiálise for considerada necessária, não é necessário ajuste de dose nestes doentes. Contudo, a utilização de aliscireno não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

Não é necessário ajuste posológico inicial de Sprimeo HCT em doentes idosos. Dados limitados sugerem que a depuração sistémica da hidroclorotiazida sofre uma redução tanto nos idosos saudáveis como nos idosos hipertensos, quando comparados com voluntários saudáveis jovens.

Não existem dados de farmacocinética disponíveis na população pediátrica.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos farmacológicos de segurança com aliscireno não revelaram quaisquer efeitos sobre a função nervosa central, respiratória ou cardiovascular. Os resultados durante os estudos de toxicidade repetida em animais foram consistentes com o conhecido potencial de irritação local ou os efeitos farmacológicos esperados do aliscireno. Não foi detectado potencial carcinogénico no aliscireno num estudo de 2 anos em ratos e num estudo de 6 meses em ratinhos transgénicos. Um adenoma colónico e um adenocarcinoma cecal registados em ratos com a dose de 1.500 mg/kg/dia não foram estatisticamente significativos. O aliscireno não revelou potencial mutagénico, toxicidade embriofetal ou teratogenicidade. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram afectados em ratos.

Os estudos pré-clínicos que sustentam a administração de hidroclorotiazida em seres humanos incluíram ensaios *in vitro* de genotoxicidade e toxicidade na reprodução e estudos de carcinogenicidade em roedores. Está disponível extensa informação clínica sobre hidroclorotiazida e esta informação encontra-se reflectida nas respectivas secções.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade de 2 e 13 semanas foram consistentes com os observados anteriormente nos estudos com aliscireno e hidroclorotiazida em monoterapia. Não se observaram efeitos novos ou inesperados com relevância para a utilização em seres humanos. Observou-se um aumento de vacuolização celular da zona glomerular da glândula supra-renal num estudo de toxicidade de 13 semanas em ratos. Estes efeitos foram observados em animais tratados com hidroclorotiazida mas não nos animais que receberam aliscireno em monoterapia ou excipiente. Não houve evidência de que este efeito fosse aumentado com a associação aliscireno/hidroclorotiazida uma vez que este efeito apenas foi observado com muito pouca gravidade em todos os animais.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Lactose mono-hidratada  
Amido de trigo  
Povidona  
Estearato de magnésio  
Silica coloidal anidra  
Talco

#### Revestimento:

Talco  
Hipromelose  
Macrogol  
Dióxido de titânio (E171)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

24 meses

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PA/Alu/PVC - Alu:

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50 ou 56 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 90, 98 ou 280 comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimidos.

Embalagens unitárias (blister perfurado com dose unitária) contendo 56 x 1 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 280 comprimidos.

Embalagens múltiplas (blister perfurado com dose unitária) contendo 98 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações e dosagens.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Reino Unido

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/001-020

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

23.06.2011

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: Cada comprimido contém 50 mg de lactose mono-hidratada e 49 mg de amido de trigo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película ovaloide, amarelo-claro, biconvexo, com impressão “CLL” numa face e “NVR” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos.

Sprimeo HCT é indicado em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno ou hidroclorotiazida em monoterapia.

Sprimeo HCT é indicado como terapêutica de substituição em doentes adequadamente controlados com aliscireno e hidroclorotiazida, administrados em simultâneo, com o mesmo nível de dose da associação.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Sprimeo HCT é de um comprimido por dia. Sprimeo HCT deve ser tomado com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Sprimeo HCT não deve ser tomado com sumo de toranja.

O efeito antihipertensivo é claramente visível após 1 semana e o efeito máximo é geralmente visível dentro de 4 semanas.

#### Posologia em doentes não adequadamente controlados com aliscireno ou hidroclorotiazida em monoterapia

Pode ser recomendada a titulação da dose individual de cada um dos componentes antes de mudar para a associação fixa. Quando for clinicamente apropriado, pode ser considerada a mudança directa da monoterapia para a associação fixa.

Sprimeo HCT 150 mg /25 mg pode ser administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno 150 mg ou hidroclorotiazida 25 mg em monoterapia ou com Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Se a pressão arterial permanecer não controlada após 2-4 semanas de tratamento, a dose pode ser titulada até ao máximo de Sprimeo HCT 300 mg/25 mg por dia. A dosagem deve ser individualizada e ajustada em função da resposta clínica do doente.

#### Posologia como terapêutica de substituição

Para facilitar, os doentes a tomar aliscireno e hidroclorotiazida separadamente podem ser mudados para os comprimidos da associação fixa Sprimeo HCT contendo as mesmas doses dos componentes.

#### Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com anúria e em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O uso concomitante de Sprimeo HCT com Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARA) ou Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

#### Afecção hepática

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com afecção hepática ligeira a moderada (ver secção 5.2). Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com afecção hepática grave (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Idosos (mais de 65 anos)

A dose inicial recomendada de aliscireno em doentes idosos é de 150 mg. Não se observa uma redução adicional clinicamente significativa da pressão arterial pelo aumento da dose para 300 mg na maioria dos doentes idosos.

#### Doentes pediátricos

Sprimeo HCT não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à ausência de dados de segurança e eficácia (ver secção 5.2).

### **4.3 Contra-indicações**

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1), ou a outras substâncias derivadas das sulfonamidas.
- História de angioedema com aliscireno.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).
- Anúria.
- Compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hipocaliemia refractária, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- Afecção hepática grave.
- O uso concomitante de aliscireno com ciclosporina e itraconazol, dois inibidores muito potentes da glicoproteína-P (gp-P), e outros inibidores potentes da gp-P (p. ex. quinidina) é contra-indicado (ver secção 4.5).
- O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Foi notificada hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercaliemia e alterações da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos susceptíveis, especialmente em associação com medicamentos que afectam este sistema (ver secção 5.1). Consequentemente, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da associação de aliscireno com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de um antagonista dos receptores da angiotensina II (ARA) não é recomendado.

O uso de aliscireno em associação com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3).

##### Insuficiência cardíaca

O aliscireno deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave (New York Heart Association (NYHA) classes funcionais III-IV). Sprimeo HCT deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca devido à escassez de dados de segurança e eficácia clínica.

##### Angioedema

Tal como com outros fármacos com acção sobre o sistema renina angiotensina, foram notificados angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) em doentes tratados com aliscireno.

Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina) (ver secção 4.8).

Doentes com antecedentes de angioedema podem ter um risco aumentado de angioedema durante o tratamento com aliscireno (ver secções 4.3 e 4.8). A prescrição de aliscireno a doentes com antecedentes de angioedema deve ser feita com precaução e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento (ver secção 4.8), especialmente no início do tratamento.

Se ocorrer angioedema, a terapêutica com Sprimeo HCT deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciada terapêutica adequada e monitorização até à resolução total e permanente dos sinais e dos sintomas. Se a língua, a glote ou a laringe tiverem sido afectadas deve ser administrada adrenalina. Além disso, devem ser tomadas medidas para manter as vias respiratórias desobstruídas.

##### Doentes com depleção do volume e/ou de sódio

Pode ocorrer hipotensão sintomática em doentes com depleção do volume e/ou de sódio, tais como aqueles tratados com doses elevadas de diuréticos, após o início do tratamento com Sprimeo HCT. Sprimeo HCT deverá ser apenas utilizado após a correcção de qualquer depleção de sódio e/ou do volume pré-existente.

### Alterações dos electrólitos séricos

O tratamento com Sprimeo HCT deve apenas começar após correcção de hipocaliemia e alguma hipomagneseemia co-existente. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo episódio de hipocaliemia ou exacerbar hipocaliemia pré-existente. Os diuréticos tiazídicos devem ser administrados com precaução em doentes com condições que envolvem o aumento de perda de potássio, por exemplo nefropatias com perda de sal e compromisso pré-renal (cardiogénico) da função renal. Se ocorrer hipocaliemia durante a terapêutica com hidroclorotiazida, o tratamento com Sprimeo HCT deve ser interrompido até correcção estável do equilíbrio de potássio. Apesar de a hipocaliemia estar associada à utilização de diuréticos tiazídicos, a terapêutica concomitante com aliscireno pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, doentes com diurese intensa, doentes com ingestão oral inadequada de electrólitos e doentes com terapêutica concomitante com corticosteróides ou hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secções 4.5 e 4.8).

Pelo contrário, foram observados aumentos de potássio sérico com aliscireno durante a experiência pós-comercialização e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com acção no SRAA ou por fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINE). De acordo com a prática médica padrão, se a co-administração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos electrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com IECA e ARA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.5 e 4.8).

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hiponatremia e alcalose hipoclorémica ou exacerbar hiponatremia pré-existente. Foi observada hiponatremia acompanhada por sintomas neurológicos (náuseas, desorientação progressiva, apatia). O tratamento com hidroclorotiazida deve apenas ser iniciado após correcção de hiponatremia pré-existente. Caso ocorra hiponatremia grave ou rápida durante a terapêutica com Sprimeo HCT, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

Não há evidência de que o Sprimeo HCT possa reduzir ou evitar a hiponatremia provocada por diuréticos. O deficit de cloreto é geralmente ligeiro e normalmente não requer tratamento.

Todos os doentes em tratamento com diuréticos tiazídicos devem ser periodicamente monitorizados para determinação de desequilíbrios de electrólitos, particularmente potássio, sódio e magnésio.

As tiazidas reduzem a excreção de cálcio na urina e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos do metabolismo do cálcio. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correcção de alguma hipercalcemia pré-existente. Sprimeo HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Hipercalcemia elevada pode ser evidência de hiperparatiroidismo oculto. A administração de tiazidas deve ser interrompida antes de serem efectuados testes à função paratiróide.

### Compromisso renal e transplante renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crónica. Quando Sprimeo HCT é utilizado em doentes com compromisso renal, recomenda-se monitorização periódica dos electrólitos séricos incluindo os níveis de potássio, creatinina e ácido úrico. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com compromisso renal grave ou anúria (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeiro a moderado (TFG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Não existe experiência sobre a administração de Sprimeo HCT em doentes que tenham sido recentemente submetidos a transplante renal.

Tal como com outros fármacos com acção sobre o sistema renina-angiotensina, deve ter-se cuidado quando o aliscireno é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (por ex.: devido a hemorragia, diarreia grave prolongada, vómitos prolongados, etc.) doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes a tomar aliscireno durante a experiência após comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

### Afecção hepática

As tiazidas devem ser utilizadas com precaução em doentes com compromisso da função hepática ou doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações no equilíbrio de líquido ou electrólitos podem precipitar coma hepático. Não é necessário proceder a qualquer ajuste da dose inicial em doentes com afeção hepática ligeira a moderada. Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Sprimeo HCT em doentes com compromisso hepático grave. Devido ao componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.3 e 5.2).

Não existe experiência clínica com Sprimeo HCT em doentes com afeção hepática.

### Inibidores moderados da gp-P

A co-administração de aliscireno 300 mg com cetoconazol 200 mg ou verapamilo 240 mg resultou num aumento de 76% ou 97% na AUC do aliscireno, respectivamente. Assim, recomenda-se precaução ao administrar aliscireno com inibidores moderados da gp-P tais como o cetoconazol ou verapamilo (ver secção 4.5).

### Estenose aórtica e da válvula mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodilatadores, recomenda-se especial cuidado em doentes com stenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

### Estenose da artéria renal e hipertensão renovascular

Não existem dados clínicos controlados suficientes sobre a utilização de Sprimeo HCT em doentes com stenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou com stenose em caso de rim único. No entanto, tal como com outros fármacos com acção sobre o sistema renina-angiotensina existe um risco acrescido de insuficiência renal, incluindo compromisso renal agudo quando doentes com stenose da artéria renal são tratados com aliscireno. Assim, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer compromisso renal o tratamento deve ser interrompido.

### Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou activam o lúpus eritematoso sistémico.

### Efeitos metabólicos e endócrinos

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glucose e aumentar os níveis séricos de colesterol e triglicéridos e ácido úrico. Em doentes diabéticos pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou fármacos hipoglicemiantes orais. O uso concomitante de Sprimeo HCT com ARA e IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* (ver secção 4.3)

Devido ao componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT é contra-indicado em hiperuricemia sintomática (ver secção 4.3). A hidroclorotiazida poderá aumentar os níveis de ácido úrico sérico devido à redução da depuração de ácido úrico e poderá causar ou exacerbar hiperuricemia bem como precipitar a gota em doentes susceptíveis.

As tiazidas reduzem a excreção urinária de cálcio e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos no metabolismo do cálcio. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correcção de alguma hipercalcemia pré-existente. Sprimeo HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Uma marcada hipercalcemia pode ser sintoma de hiperparatiroidismo subjacente. A terapêutica com tiazidas deve ser interrompida antes de se efectuarem testes à função paratiroideia.

### Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reacção de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reacções de fotosensibilidade durante a terapêutica com Sprimeo HCT recomenda-se a interrupção do tratamento. Se for considerado essencial retomar a administração de um diurético recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou a utilização de raios ultravioleta (UVA) artificiais.

### Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reacção idiossincrática resultando em miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem o aparecimento agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e ocorre normalmente horas a semanas após o início do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente. O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os factores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado poderão incluir história de alergia a penicilina ou sulfonamida.

### Geral

Em caso de diarreia grave e persistente, deve interromper-se a terapêutica com Sprimeo HCT.

Tal como com qualquer outro fármaco anti-hipertensor, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar em enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Podem ocorrer reacções de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes, mas estas são mais prováveis em doentes com alergia e asma.

### Excipientes

Sprimeo HCT contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sprimeo HCT contém amido de trigo. Adequado para indivíduos com doença celíaca. Doentes com alergia ao trigo (diferente da doença celíaca) não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Informação sobre interações com Sprimeo HCT

*Medicamentos que afectam os níveis de potássio sérico:* o efeito de depleção de potássio da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito poupador de potássio do aliscireno. No entanto, seria de esperar que este efeito da hidroclorotiazida sobre o potássio sérico fosse potenciado por outros medicamentos associados a perdas de potássio e hipocaliemia (ex. outros diuréticos caluréticos, corticosteróides, laxantes, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados de ácido salicílico). Por outro lado, o uso concomitante de outros agentes que afectam o SRAA, de AINE ou de agentes que aumentam os níveis de potássio sérico (p. ex.: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a co-medicação com um agente que afecte o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

*Medicamentos afectados por desequilíbrios do potássio sérico:* recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando Sprimeo HCT é administrado com medicamentos afectados por desequilíbrios de potássio sérico (ex. glicosídeos digitálicos, anti-arrítmicos).

*Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da cicloxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico e AINEs não selectivos:* Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, os AINEs podem reduzir o efeito anti-hipertensor de aliscireno. Os AINEs podem também reduzir a actividade diurética e antihipertensora da hidroclorotiazida.

Em alguns doentes com compromisso da função renal (doentes desidratados ou doentes idosos), aliscireno e hidroclorotiazida administrados simultaneamente com AINEs pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Assim, a associação de Sprimeo HCT com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

*Outros fármacos anti-hipertensores:* o efeito anti-hipertensor de Sprimeo HCT pode ser aumentado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores.

### Informação adicional sobre interações com aliscireno

O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Substâncias que foram investigadas em estudos clínicos de farmacocinética com aliscireno incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, mononitrato-5-isossorbido, digoxina, metformina, amlodipina, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. Não foram identificadas interações clinicamente relevantes. Consequentemente não é necessário ajuste posológico do aliscireno ou destes medicamentos administrados concomitantemente.

*Interações com a glicoproteína-P:* identificou-se MDR1/ Mdr1a/1b (gp-P) como sendo o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno nos estudos pré-clínicos. Num ensaio clínico a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente 50%. Outros indutores da gp-P (hipericão) podem diminuir a biodisponibilidade de aliscireno. Apesar de não ter sido estudado para o aliscireno, sabe-se que a gp-P também controla a absorção pelos tecidos de uma variedade de substratos e inibidores da gp-P e pode aumentar as razões de concentração dos tecidos para o plasma. Assim, os inibidores da gp-P podem aumentar os níveis nos tecidos mais do que no plasma. O potencial para interações medicamentosas no ponto de absorção de gp-P irá depender do grau de inibição deste transportador.

*Inibidores potentes da gp-P:* um estudo de interação medicamentosa com administração única em indivíduos saudáveis demonstrou que a ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta a  $C_{max}$  de 75 mg de aliscireno aproximadamente 2,5 vezes e a AUC aproximadamente 5 vezes. O aumento pode ser maior com doses superiores de aliscireno. Em indivíduos saudáveis, o itraconazol (100 mg) aumenta a AUC e a  $C_{max}$  de aliscireno (150 mg) 6,5 vezes e 5,8 vezes, respectivamente. Assim, é contra-indicado o uso concomitante de aliscireno e inibidores potentes da gp-P (ver secção 4.3).

*Inibidores moderados da gp-P:* a co-administração de cetoconazol (200 mg) ou verapamilo (240 mg) com aliscireno (300 mg) resultou no aumento de 76% ou 97% na AUC de aliscireno, respectivamente. Espera-se que a variação dos níveis plasmáticos de aliscireno na presença de cetoconazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a co-administração de aliscireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetoconazol, verapamilo ou outros inibidores moderados da gp-P (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

*Substratos da gp-P ou inibidores fracos:* não se observaram interações relevantes com atenolol, digoxina, amlodipina ou cimetidina. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a AUC e  $C_{max}$  na fase estacionária de aliscireno (300 mg) aumentaram em 50%.

*Inibidores do polipeptídeo de transporte do anião orgânico (OAPT):* Estudos pré-clínicos indicam que o aliscireno pode ser um substrato de polipeptídeo de transporte do anião orgânico. Assim, existe potencial de interações entre inibidores de OAPT e aliscireno quando administrados concomitantemente (ver interação com sumo de toranja).

*Sumo de toranja:* A administração de sumo de toranja com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e  $C_{max}$  de aliscireno. A co-administração com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 61% na AUC de aliscireno e a co-administração com aliscireno 300 mg resultou num decréscimo de 38% na AUC de aliscireno. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que o sumo de toranja tem na inibição da captação de aliscireno, no tracto gastrointestinal, devido a inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico. Deste modo, devido ao risco de insuficiência terapêutica o sumo de toranja não deve ser tomado com Sprimeo HCT.

*Furosemida:* quando o aliscireno foi administrado com furosemida, a AUC e  $C_{max}$  da furosemida foram reduzidas em 28% e 49%, respectivamente. É portanto recomendável que os efeitos sejam monitorizados quando se inicia ou se ajusta a terapêutica com furosemida, para evitar a possível subutilização em situações clínicas de sobrecarga de volume.

*Varfarina:* não foram avaliados os efeitos de aliscireno sobre a farmacocinética da varfarina.

*Ingestão de alimentos:* refeições com elevado teor de gordura demonstraram reduzir substancialmente a absorção de aliscireno.

### Informação adicional sobre interacções com hidroclorotiazida

Quando administrados concomitantemente, os seguintes medicamentos podem interagir com diuréticos tiazídicos:

*Lítio:* a depuração renal do lítio é diminuída pelas tiazidas, pelo que o risco de toxicidade do lítio pode ser aumentado pela hidroclorotiazida. A administração concomitante de lítio e hidroclorotiazida não é recomendada. Se esta associação for realmente necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis de lítio sérico durante o uso concomitante.

*Medicamentos que podem induzir torsades de pointes:* Devido ao risco de hipocaliemia, a hidroclorotiazida deverá ser administrada com precaução quando associada com medicamentos que possam induzir *torsades de pointes*, em particular antiarrítmicos Classe Ia e Classe III e alguns antipsicóticos.

*Medicamentos que afectam o nível sérico de sódio:* O efeito hiponatrémico dos diuréticos pode ser intensificado através da administração concomitante de medicamentos tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. É necessária precaução na administração prolongada destes medicamentos.

*Aminas pressoras (p. ex. noradrenalina, adrenalina):* A hidroclorotiazida pode reduzir a resposta às aminas pressoras tais como noradrenalina. O significado clínico deste efeito é incerto e não é suficiente para impedir a sua utilização.

*Digoxina ou outros glicosídeos digitálicos:* Podem ocorrer, como efeitos indesejáveis, hipocaliemia ou hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas, favorecendo o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos.

*Vitamina D e sais de cálcio:* A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou com sais de cálcio pode potenciar o aumento do cálcio sérico. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos poderá levar a hipercalcemia em doentes predispostos a hipercalcemia (p. ex. hiperparatiroidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malignas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

*Fármacos antidiabéticos (p. ex. insulina e fármacos antidiabéticos orais):* As tiazidas podem alterar a tolerância à glucose. Pode ser necessário ajuste posológico do medicamento antidiabético (ver secção 4.4). A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

*Bloqueadores beta e diazóxido:* O uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com bloqueadores beta, pode aumentar o risco de hiperglicemia. Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o efeito hiperglicémico do diazóxido.

*Medicamentos usados no tratamento da gota:* Pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos uricosúricos uma vez que a hidroclorotiazida pode elevar o nível de ácido úrico sérico. Pode ser necessário o aumento da posologia do probenecida e ou da sulfimpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reacções de hipersensibilidade ao alopurinol.

*Fármacos anticolinérgicos e outros medicamentos que afectem a motilidade gástrica:* A biodisponibilidade dos diuréticos de tipo tiazídico pode ser aumentada por fármacos anticolinérgicos (p. ex. atropina, biperideno) aparentemente devido a uma redução da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico. Por outro lado, prevê-se que substâncias procinéticas tais como cisaprida podem diminuir a biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos.

*Amantadina:* As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reacções adversas causadas pela amantadina.

*Resinas de troca de iões:* A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é reduzida por colestiramina ou colestipol. Isto pode resultar em efeitos sub-terapêuticos dos diuréticos tiazídicos. Porém, o escalonamento da dosagem de hidroclorotiazida e resina de forma a que a hidroclorotiazida seja administrada pelo menos 4 horas antes ou 4-6 horas após a administração de resinas irá potencialmente minimizar a interacção.

*Fármacos citotóxicos:* As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem reduzir a excreção renal de fármacos citotóxicos (p. ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielosupressores.

*Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes:* As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, potenciam a acção de relaxantes musculares tais como os derivados do curare.

*Álcool, barbitúricos ou narcóticos:* A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com substâncias que também têm um efeito de redução da pressão arterial (p. ex. através da redução da actividade simpática do sistema nervoso central ou de vasodilatação directa) podem potenciar hipotensão ortostática.

*Metildopa:* Foram notificados casos pontuais de anemia hemolítica que ocorreram com a utilização concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.

*Agentes iodados de contraste:* Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe risco acrescido de insuficiência renal aguda especialmente com doses altas do produto iodado. Os doentes devem ser rehidratados antes da administração.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de aliscireno em mulheres grávidas. O aliscireno não foi teratogénico em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Outras substâncias com acção directa sobre o SRAA estiveram associadas a malformações fetais graves e nados-mortos quando utilizadas durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de acção farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio electrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada no edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclampsia devido ao risco de redução do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem um efeito benéfico sobre o curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada na hipertensão essencial em mulheres grávidas excepto em situações raras em que não seja possível utilizar outro tratamento.

Não foram efectuados estudos clínicos com esta associação, portanto Sprimeo HCT não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que planeiem engravidar e é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3). Deve ser iniciada terapêutica alternativa antes de planejar engravidar. Se for detectada gravidez durante a terapêutica, Sprimeo HCT deve ser interrompido, o mais rápido possível.

#### Amamentação

Desconhece-se se o aliscireno é excretado no leite materno. O aliscireno foi excretado no leite de ratos lactantes.

A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas originando diurese intensa podem inibir a produção de leite.

Não se recomenda o uso de Sprimeo HCT durante a amamentação. Se Sprimeo HCT for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não é provável que Sprimeo HCT afecte a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, sob o efeito de terapêutica anti-hipertensora podem, ocasionalmente, ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Associação aliscireno/hidroclorotiazida

A segurança de Sprimeo HCT foi avaliada em 9 ensaios clínicos com mais de 3.900 doentes, incluindo mais de 700 tratados durante mais de 6 meses, e 190 durante mais de 1 ano. A incidência de efeitos indesejáveis não demonstrou estar relacionada com o sexo, a idade, o índice de massa corporal, a raça ou a etnia. O tratamento com Sprimeo HCT resultou numa incidência global de reacções adversas com doses até 300 mg/25 mg semelhante à do placebo. Os efeitos indesejáveis foram geralmente de natureza ligeira e transitória e apenas esporadicamente foi necessário interrupção da terapêutica. A reacção adversa observada com Sprimeo HCT mais frequente foi diarreia. As reacções adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais de Sprimeo HCT (aliscireno e hidroclorotiazida) e listadas nos respectivos parágrafos dos componentes individuais podem ocorrer com Sprimeo HCT.

A frequência das reacções adversas medicamentosas apresentadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

#### **Doenças gastrointestinais**

Frequentes: Diarreia

*Diarreia:* a diarreia é um efeito indesejável relacionado com a dose do aliscireno. Em ensaios clínicos controlados, a incidência de diarreia em doentes tratados com Sprimeo HCT foi de 1,3% comparativamente com 1,4% dos doentes tratados com aliscireno ou 1,9% com hidroclorotiazida.

*Potássio sérico:* Num ensaio clínico alargado controlado com placebo, os efeitos opostos de aliscireno (150 mg ou 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) sobre o potássio sérico praticamente contrabalançaram-se em muitos doentes. Nos outros doentes, um ou o outro efeito pode ser dominante. Devem ser efectuadas determinações periódicas do potássio sérico para detectar possíveis desequilíbrios de electrólitos em doentes de risco, com intervalos regulares. (ver secções 4.4 e 4.5).

#### Informação adicional sobre os componentes individuais

Outras reacções adversas relatadas com cada um dos componentes individuais podem ocorrer com Sprimeo HCT mesmo se não observadas nos ensaios clínicos.

#### Aliscireno

A terapêutica com aliscireno até 300 mg resultou numa incidência global de reacções adversas semelhante ao placebo. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira e transitória e só raramente foi necessária interrupção do tratamento. A reacção adversa mais frequente é diarreia.

As reacções adversas conhecidas de aliscireno estão incluídas na tabela abaixo utilizando a mesma convenção descrita anteriormente para a associação fixa.

#### **Doenças do sistema nervoso**

Frequentes: Tonturas

#### **Vasculopatias**

Pouco frequentes: Hipotensão

#### **Doenças gastrointestinais**

Frequentes: Diarreia

#### **Doenças do sistema imunitário**

Raros: Reacções de hipersensibilidade

#### **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos**

Pouco frequentes: Erupção cutânea, reacções adversas cutâneas graves (RACG) incluindo necrólise epidérmica tóxica (NEP) e reacções da mucosa oral

Raros: Angioedema

#### **Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos**

Frequentes: Artralgia

#### **Doenças renais e urinárias**

Pouco frequentes: Insuficiência renal aguda, compromisso renal

#### **Perturbações gerais e alterações no local de administração**

Pouco frequentes: Edema periférico

#### **Exames complementares de diagnóstico**

Frequentes: Hipercaliemia

Raros: Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito

Raros: Aumento dos níveis de creatinina no sangue

Observou-se angioedema e reacções de hipersensibilidade durante a terapêutica com aliscireno. Em ensaios clínicos controlados, o angioedema e as reacções de hipersensibilidade ocorreram raramente durante a terapêutica com aliscireno com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou comparadores.

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) durante a experiência pós-comercialização. Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da ECA ou ARA).

Reacções de hipersensibilidade foram também notificadas na experiência após comercialização.

Na eventualidade de quaisquer sinais sugestivos de uma reacção de hipersensibilidade/angioedema (em particular dificuldade em respirar ou engolir, erupção cutânea, prurido, urticária ou edema da face, extremidades, olhos, lábios e/ou língua, tonturas) os doentes devem interromper o tratamento e contactar o médico (ver secção 4.4).

Foi comunicada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reacção de hipersensibilidade.

*Hemoglobina e hematócrito:* observaram-se reduções ligeiras da hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/l e 0,16% de volume, respectivamente). Nenhum doente interrompeu a terapêutica devido a anemia. Este efeito é também observado com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, tais como IECA e ARA.

*Potássio sérico:* foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com acção sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a co-administração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos electrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Durante a experiência pós-comercialização, foi notificada disfunção renal e casos de insuficiência renal aguda em doentes de risco (ver secção 4.4). Foram também notificados casos de edema periférico, aumento de creatinina no sangue e reacções adversas cutâneas graves (RACG) incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET) e reacções da mucosa oral.

### Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida tem sido extensivamente prescrita há muitos anos, frequentemente em doses superiores às incluídas em Sprimeo HCT. As seguintes reacções adversas têm sido notificadas em doentes tratados com diuréticos tiazídicos isoladamente, incluindo hidroclorotiazida:

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Raros:	Trombocitopenia, por vezes com púrpura
Muito raros:	Agranulocitose, depressão da medula óssea, anemia hemolítica, leucopenia
Desconhecido:	Anemia aplástica
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Muito raros:	Hipersensibilidade
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes:	Hipocalcemia
Frequentes:	Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Raros:	Hipercalcaemia, hiperglicemia, deterioração do estado metabólico do diabético
Muito raros:	Alcalose hipoclorémica
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Raros:	Depressão, perturbações do sono
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Raros:	Tonturas, cefaleias, parestesia
<b>Afecções oculares</b>	
Raros:	Alterações da visão
Desconhecido:	Glaucoma agudo do ângulo fechado
<b>Cardiopatias</b>	
Raros:	Arritmias cardíacas
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes:	Hipotensão ortostática
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Muito raros:	Dificuldade respiratória (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes:	Perda de apetite, náuseas ligeiras e vômitos
Raros:	Desconforto abdominal, obstipação, diarreia
Muito raros:	Pancreatite
<b>Afecções hepatobiliares</b>	
Raros:	Colestase intrahepática, icterícia
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes:	Urticária e outras formas de erupção cutânea
Raros:	Reacções de fotosensibilidade
Muito raros:	Reacções do tipo lúpus eritematoso, reactivação do lúpus eritematoso cutâneo, vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica
Desconhecido:	Eritema multiforme
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Desconhecido:	Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Desconhecido:	Disfunção renal, insuficiência renal aguda
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Frequentes:	Impotência
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Desconhecido:	Astenia, pirexia
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes:	Aumento do colesterol e dos triglicéridos
Raros:	Glicosúria

## 4.9 Sobredosagem

Não existe informação disponível sobre o tratamento de sobredosagem com Sprimeo HCT. As manifestações mais prováveis de sobredosagem seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensor do aliscireno.

A sobredosagem com hidroclorotiazida está associada com depleção de electrólitos (hipocaliemia, hipocloremia, hiponatremia) e desidratação como resultado de diurese excessiva. Os sinais mais frequentes e sintomas de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode provocar espasmos musculares e/ou arritmias cardíacas acentuadas associadas ao uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou certos medicamentos antiarrítmicos. Se ocorrer hipotensão sintomática deve iniciar-se terapêutica de suporte.

Num estudo efectuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (< 2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de sobre-exposição a aliscireno.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da renina (aliscireno) associação com diuréticos (hidroclorotiazida), código ATC: C09XA52

Sprimeo HCT combina duas substâncias antihipertensoras para controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: aliscireno pertence à classe dos inibidores directos da renina e a hidroclorotiazida à classe dos diuréticos tiazídicos. A associação destas substâncias com mecanismos de acção complementares produz um efeito antihipertensor aditivo, produzindo uma maior redução da pressão arterial do que os componentes isoladamente.

#### Aliscireno

O aliscireno é um inibidor directo, activo por via oral, não-péptido, potente e selectivo da renina humana.

Ao inibir a enzima renina, o aliscireno inibe o SRAA no ponto de activação, bloqueando a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Enquanto outros fármacos com acção sobre o SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA)) originam um aumento compensatório da actividade da renina plasmática (ARP), a terapêutica com aliscireno reduz a ARP em doentes hipertensos entre 50 a 80%. Reduções semelhantes foram observadas quando o aliscireno foi associado a outros fármacos anti-hipertensores. Actualmente desconhecem-se as implicações clínicas dos efeitos sobre a ARP.

Em doentes hipertensos, a administração única diária de aliscireno nas doses de 150 mg e de 300 mg, produziu reduções dependentes da dose, tanto na pressão sistólica como na pressão diastólica, que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas (mantendo o benefício na madrugada), com uma relação vale-pico média para resposta diastólica até 98%, para a dose de 300 mg. Foi observado 85 a 90% do efeito máximo na redução da pressão arterial, após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante um tratamento prolongado e independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia.

Estão disponíveis estudos com a terapêutica de associação de aliscireno associado ao diurético hidroclorotiazida, ao bloqueador do canal do cálcio amlodipina e ao bloqueador beta atenolol. Estas associações foram eficazes e bem toleradas.

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos ( $\geq 65$  anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto que a diarreia foi mais frequente com o tratamento com aliscireno do que com ramipril (6,6% vs 5,0%).

Num estudo de 8 semanas em 754 hipertensos idosos ( $\geq 65$  anos) e doentes muito idosos (30%  $\geq 75$  anos) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detectado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

Não houve evidência de hipotensão após a primeira dose nem de efeitos sobre a frequência cardíaca em doentes tratados em ensaios clínicos controlados. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores basais após algumas semanas, sem evidência de exacerbação de efeito na pressão arterial ou ARP.

Num estudo de 36 semanas incluindo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquémica, não foram detectadas alterações no que respeita o remodelamento ventricular diagnosticado pelo volume sistólico final ventricular esquerdo com aliscireno comparativamente com placebo em associação a terapêutica de base.

As taxas combinadas de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente, acidente vascular cerebral e morte súbita com reanimação foram semelhantes no grupo de aliscireno e no grupo de placebo. Contudo, em doentes que receberam aliscireno houve uma taxa significativamente superior de hipercalemia, hipotensão e disfunção renal comparativamente com o grupo de placebo.

O benefício cardiovascular e ou renal de aliscireno foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, em 8.606 doentes com diabetes tipo 2 e doença crónica renal (evidenciada por proteinúria e/ou TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) com ou sem doença cardíaca. Na maioria dos doentes a pressão arterial encontrava-se bem controlada no início do estudo. O objectivo primário foi um conjunto de complicações renais e cardiovasculares.

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos receptores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados preliminares do estudo indicaram uma taxa de risco para o objectivo primário de 1,09 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95%: entre 0,97, 1,22, bilateral p=0,17). Além disso, observou-se um aumento de incidência de acontecimentos adversos graves com aliscireno comparativamente com placebo, complicações renais (4,7% versus 3,3%), hipercalemia (36,9% versus 27,1%), hipotensão (18,4% versus 14,6%) e acidente vascular cerebral (2,7% versus 2,0%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral não fatal foi maior em doentes com compromisso renal.

### Hidroclorotiazida

O local de acção dos diuréticos tiazídicos reside, principalmente, no túbulo contornado distal renal. Foi demonstrado que existe um receptor de elevada afinidade no cortex renal, como local de ligação principal para a acção diurética da tiazida e inibição do transporte de NaCl no túbulo contornado distal. O mecanismo de acção das tiazidas processa-se por inibição do co-transporte de Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> competindo para o local de ligação do Cl<sup>-</sup>, afectando assim os mecanismos de reabsorção dos electrólitos: directamente por aumento da excreção de sódio e cloretos numa quantidade aproximadamente idêntica e indirectamente, pela redução do volume plasmático por esta acção diurética com aumentos consequentes da actividade da renina plasmática, secreção de aldosterona e perda urinária de potássio, e uma diminuição do potássio sérico.

### Aliscireno/hidroclorotiazida

Mais de 3.900 doentes hipertensos receberam Sprimeo HCT uma vez por dia em ensaios clínicos.

Em doentes hipertensos, a administração de Sprimeo HCT uma vez por dia provocou reduções dependentes da dose tanto na pressão arterial sistólica como na pressão arterial diastólica que se mantiveram durante todo o intervalo entre doses de 24 horas. O efeito antihipertensor manifesta-se claramente dentro de 1 semana e o efeito máximo é geralmente evidente em 4 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante terapêutica de longa duração e foi independente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. O efeito antihipertensor de uma única dose da associação manteve-se durante 24 horas. Após interrupção da terapêutica com aliscireno (aliscireno com ou sem associação de hidroclorotiazida), o retorno aos valores iniciais da pressão arterial foi gradual (3-4 semanas) sem evidência de efeito *rebound*.

Sprimeo HCT foi estudado num ensaio controlado com placebo incluindo 2.762 doentes hipertensos com pressão arterial diastólica  $\geq 95$  mmHg e  $< 110$  mmHg (pressão arterial inicial média de 153,6/99,2 mmHg). Neste estudo, Sprimeo HCT em doses de 150 mg/12,5 mg até 300 mg/25 mg produziu reduções da pressão arterial (sistólica/diastólica) de 17,6/11,9 mmHg até 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, comparativamente com 7,5/6,9 mmHg com placebo. As maiores reduções na pressão arterial com estas doses em associação foram também significativamente maiores do que as doses respectivas de aliscireno e hidroclorotiazida quando utilizadas em monoterapia. A associação de aliscireno e hidroclorotiazida neutralizou o aumento reactivo da ARP provocado pela hidroclorotiazida.

Quando administrado em doentes hipertensos com pressão arterial marcadamente elevada (pressão arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 100$  mmHg) num ensaio controlado com placebo, Sprimeo HCT em doses de 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg administrado sem aumento de dose da monoterapia demonstrou taxas de controlo da pressão arterial sistólica/diastólica ( $< 140/90$  mmHg) significativamente maiores ( $< 140/90$  mmHg) comparativamente com as respectivas monoterapias. Nesta população, Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg produziu uma redução dependente da dose da pressão arterial sistólica/diastólica de 20,6/12,4 mmHg até 24,8/14,5 mmHg, que foram significativamente superiores às das respectivas monoterapias. A segurança da terapêutica de associação foi semelhante à das respectivas monoterapias independentemente da gravidade da hipertensão ou da presença ou ausência de risco cardiovascular adicional. A hipotensão e as reacções adversas relacionadas foram pouco frequentes com a terapêutica de associação sem aumento de incidência em doentes idosos.

Num ensaio aleatorizado com 880 doentes, que não responderam adequadamente à terapêutica com 300 mg de aliscireno, a associação de aliscireno/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg produziu reduções na pressão arterial sistólica/pressão arterial diastólica de 15,8/11,0 mmHg, que foram significativamente superiores à monoterapia com aliscireno 300 mg. Num estudo aleatorizado com 722 doentes sem resposta adequada à terapêutica com hidroclorotiazida 25 mg, a associação de aliscireno/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg produziu reduções na pressão arterial sistólica/pressão arterial diastólica de 16,78/10,7 mmHg, que foram significativamente superiores às obtidas com hidroclorotiazida 25 mg em monoterapia.

Num outro ensaio clínico, a eficácia e segurança de Sprimeo HCT foram também avaliadas em 489 doentes hipertensos obesos não respondedores a hidroclorotiazida 25 mg (valores basais de pressão arterial sistólica/diastólica 149,4/96,8 mmHg). Nesta população difícil de tratar, Sprimeo HCT produziu uma redução na pressão arterial (sistólica/diastólica) de 15,8/11,9 mmHg comparativamente com 15,4/11,3 mmHg para irbesartan/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg para amlodipina/hidroclorotiazida e 8,6/7,9 mmHg para hidroclorotiazida em monoterapia, com segurança semelhante a hidroclorotiazida em monoterapia.

Num estudo aleatorizado com 183 doentes com hipertensão grave (pressão arterial diastólica média na posição sentada  $\geq 105$  e  $< 120$  mmHg), a terapêutica com aliscireno em associação a hidroclorotiazida 25 mg demonstrou ser segura e eficaz na redução da pressão arterial.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Aliscireno

#### Absorção

Após absorção oral, o pico de concentração plasmática de aliscireno atinge-se após 1-3 horas. A biodisponibilidade absoluta de aliscireno é aproximadamente 2-3%. Refeições com elevado teor de gordura reduzem a  $C_{max}$  em 85% e a AUC em 70%. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido em 5-7 dias após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 2 vezes maiores do que a dose inicial.

#### Distribuição

Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 135 litros, indicando que o aliscireno se distribui extensamente pelo espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas do aliscireno é moderada (47-51%) e independente da concentração.

#### Metabolismo e eliminação

A semi-vida média é de cerca de 40 horas (intervalo entre 34-41 horas). O aliscireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (recuperação da dose radioactiva oral = 91%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

#### Linearidade

O aumento da exposição ao aliscireno foi ligeiramente superior ao aumento proporcional da dose. Após administração única de doses de 75 a 600 mg, a duplicação da dose resulta num aumento da AUC e  $C_{max}$  de  $\sim 2,3$  e 2,6-vezes, respectivamente. Os mecanismos responsáveis pelo desvio à proporcionalidade da dose não foram identificados. Um mecanismo possível é a saturação dos veículos no ponto de absorção ou na via de eliminação hepatobiliar.

### Hidroclorotiazida

#### Absorção

A absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida ( $T_{max}$  de aproximadamente 2 h). O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

O efeito dos alimentos na absorção da hidroclorotiazida, se existir, tem pouco significado clínico. A biodisponibilidade absoluta de hidroclorotiazida é de 70% após a administração oral.

### Distribuição

O volume de distribuição aparente é de 4-8 l/kg. A hidroclorotiazida em circulação está ligada às proteínas séricas (40-70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula nos eritrocitos, aproximadamente 3 vezes o nível plasmático.

### Metabolismo e eliminação

A hidroclorotiazida é predominantemente eliminada como composto inalterado. A hidroclorotiazida é eliminada do plasma com uma semi-vida média de 6 a 15 horas na fase terminal da excreção. Não existem alterações na cinética da hidroclorotiazida em doses repetidas e a acumulação é mínima quando administrada uma vez ao dia. Mais de 95% da dose absorvida é excretada na urina sob a forma de composto inalterado. A depuração renal é composta por filtração passiva e secreção activa para o túbulo renal.

### Aliscireno/hidroclorotiazida

Após administração de comprimidos de Sprimeo HCT, o tempo de concentração mediano de pico plasmático é cerca de 1 hora para o aliscireno e 2,5 horas para a hidroclorotiazida.

A taxa e extensão da absorção de Sprimeo HCT são equivalentes às da biodisponibilidade de aliscireno e hidroclorotiazida quando administrados em monoterapia. Foi observado um efeito dos alimentos semelhante tanto para o Sprimeo HCT como para as monoterapias individuais.

### Características dos doentes

Sprimeo HCT demonstrou ser um tratamento anti-hipertensor de toma única diária eficaz em doentes adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A farmacocinética de aliscireno não foi significativamente afectada em doentes com doença hepática ligeira a moderada. Consequentemente, não é necessário ajuste posológico inicial de Sprimeo HCT em doentes com afecção hepática ligeira a moderada. Não existe informação disponível sobre doentes com afecção hepática grave tratados com Sprimeo HCT. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com afecção hepática grave (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste posológico inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Na presença de compromisso renal, os picos plasmáticos médios e os valores AUC de hidroclorotiazida estão aumentados e a taxa de excreção urinária está diminuída. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, observou-se um aumento de 3 vezes na AUC de hidroclorotiazida. Em doentes com compromisso renal grave observou-se um aumento na AUC de 8 vezes. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com anúria ou compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e o uso concomitante de Sprimeo HCT com ARA e IECA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3).

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em doentes com doença renal terminal em hemodiálise. A administração de uma dose oral única de 300 mg de aliscireno esteve associada a alterações muito pequenas na farmacocinética de aliscireno (alterações na C<sub>max</sub> inferiores a 1,2 vezes; aumento na AUC até 1,6 vezes) comparativamente com indivíduos saudáveis equiparados. O momento da hemodiálise não alterou significativamente a farmacocinética do aliscireno em doentes com DRT. Assim, se a administração de aliscireno a doentes com DRT em hemodiálise for considerada necessária, não é necessário ajuste de dose nestes doentes. Contudo, a utilização de aliscireno não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

Não é necessário ajuste posológico inicial de Sprimeo HCT em doentes idosos. Dados limitados sugerem que a depuração sistémica da hidroclorotiazida sofre uma redução tanto nos idosos saudáveis como nos idosos hipertensos, quando comparados com voluntários saudáveis jovens.

Não existem dados de farmacocinética disponíveis na população pediátrica.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos farmacológicos de segurança com aliscireno não revelaram quaisquer efeitos sobre a função nervosa central, respiratória ou cardiovascular. Os resultados durante os estudos de toxicidade repetida em animais foram consistentes com o conhecido potencial de irritação local ou os efeitos farmacológicos esperados do aliscireno. Não foi detectado potencial carcinogénico no aliscireno num estudo de 2 anos em ratos e num estudo de 6 meses em ratinhos transgénicos. Um adenoma colónico e um adenocarcinoma cecal registados em ratos com a dose de 1.500 mg/kg/dia não foram estatisticamente significativos. O aliscireno não revelou potencial mutagénico, toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram afectados em ratos.

Os estudos pré-clínicos que sustentam a administração de hidroclorotiazida em seres humanos incluíram ensaios *in vitro* de genotoxicidade e toxicidade na reprodução e estudos de carcinogenicidade em roedores. Está disponível extensa informação clínica sobre hidroclorotiazida e esta informação encontra-se reflectida nas respectivas secções.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade de 2 e 13 semanas foram consistentes com os observados anteriormente nos estudos com aliscireno e hidroclorotiazida em monoterapia. Não se observaram efeitos novos ou inesperados com relevância para a utilização em seres humanos. Observou-se um aumento de vacuolização celular da zona glomerular da glândula supra-renal num estudo de toxicidade de 13 semanas em ratos. Estes efeitos foram observados em animais tratados com hidroclorotiazida mas não nos animais que receberam aliscireno em monoterapia ou excipiente. Não houve evidência de que este efeito fosse aumentado com a associação aliscireno/hidroclorotiazida uma vez que este efeito apenas foi observado com muito pouca gravidade em todos os animais.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Lactose mono-hidratada  
Amido de trigo  
Povidona  
Estearato de magnésio  
Sílica coloidal anidra  
Talco

#### Revestimento:

Talco  
Hipromelose  
Macrogol  
Dióxido de titânio. (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

24 meses

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PA/Alu/PVC - Alu:

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50 ou 56 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 90, 98 ou 280 comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimidos.

Embalagens unitárias (blister perfurado com dose unitária) contendo 56 x 1 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 280 comprimidos.

Embalagens múltiplas (blister perfurado com dose unitária) contendo 98 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações e dosagens.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/021-040

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

23.06.2011

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: Cada comprimido contém 25 mg de lactose mono-hidratada e 24,5 mg de amido de trigo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, ovaloide, violeta-claro, biconvexo, com impressão “CVI” numa face e “NVR” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos.

Sprimeo HCT é indicado em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno ou hidroclorotiazida em monoterapia.

Sprimeo HCT é indicado como terapêutica de substituição em doentes adequadamente controlados com aliscireno e hidroclorotiazida, administrados em simultâneo, com o mesmo nível de dose da associação.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Sprimeo HCT é de um comprimido por dia. Sprimeo HCT deve ser tomado com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Sprimeo HCT não deve ser tomado com sumo de toranja.

O efeito antihipertensivo é claramente visível após 1 semana e o efeito máximo é geralmente visível dentro de 4 semanas.

#### Posologia em doentes não adequadamente controlados com aliscireno ou hidroclorotiazida em monoterapia

Pode ser recomendada a titulação da dose individual de cada um dos componentes antes de mudar para a associação fixa. Quando for clinicamente apropriado, pode ser considerada a mudança directa da monoterapia para a associação fixa.

Sprimeo HCT 300 mg /12,5 mg pode ser administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno 300 mg ou hidroclorotiazida 12,5 mg em monoterapia ou com Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Se a pressão arterial permanecer não controlada após 2-4 semanas de tratamento, a dose pode ser titulada até ao máximo de Sprimeo HCT 300 mg/25 mg por dia. A dosagem deve ser individualizada e ajustada em função da resposta clínica do doente.

#### Posologia como terapêutica de substituição

Para facilitar, os doentes a tomar aliscireno e hidroclorotiazida separadamente podem ser mudados para os comprimidos da associação fixa Sprimeo HCT contendo as mesmas doses dos componentes.

#### Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com anúria e em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O uso concomitante de Sprimeo HCT com Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARA) ou Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

#### Afecção hepática

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com afecção hepática ligeira a moderada (ver secção 5.2). Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com afecção hepática grave (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Idosos (mais de 65 anos)

A dose inicial recomendada de aliscireno em doentes idosos é de 150 mg. Não se observa uma redução adicional clinicamente significativa da pressão arterial pelo aumento da dose para 300 mg na maioria dos doentes idosos.

#### Doentes pediátricos

Sprimeo HCT não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à ausência de dados de segurança e eficácia (ver secção 5.2).

### **4.3 Contra-indicações**

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1), ou a outras substâncias derivadas das sulfonamidas.
- História de angioedema com aliscireno.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).
- Anúria.
- Compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hipocaliemia refractária, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- Afecção hepática grave.
- O uso concomitante de aliscireno com ciclosporina e itraconazol, dois inibidores muito potentes da glicoproteína-P (gp-P), e outros inibidores potentes da gp-P (p. ex. quinidina) é contra-indicado (ver secção 4.5).
- O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Foi notificada hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercaliemia e alterações da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos susceptíveis, especialmente em associação com medicamentos que afectam este sistema (ver secção 5.1). Consequentemente, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da associação de aliscireno com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de um antagonista dos receptores da angiotensina II (ARA) não é recomendado.

O uso de aliscireno em associação com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3).

##### Insuficiência cardíaca

O aliscireno deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave (New York Heart Association (NYHA) classes funcionais III-IV). Sprimeo HCT deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca devido à escassez de dados de segurança e eficácia clínica.

##### Angioedema

Tal como com outros fármacos com acção sobre o sistema renina angiotensina, foram notificados angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) em doentes tratados com aliscireno.

Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina) (ver secção 4.8).

Doentes com antecedentes de angioedema podem ter um risco aumentado de angioedema durante o tratamento com aliscireno (ver secções 4.3 e 4.8). A prescrição de aliscireno a doentes com antecedentes de angioedema deve ser feita com precaução e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento (ver secção 4.8), especialmente no início do tratamento.

Se ocorrer angioedema, a terapêutica com Sprimeo HCT deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciada terapêutica adequada e monitorização até à resolução total e permanente dos sinais e dos sintomas. Se a língua, a glote ou a laringe tiverem sido afectadas deve ser administrada adrenalina. Além disso, devem ser tomadas medidas para manter as vias respiratórias desobstruídas.

##### Doentes com depleção do volume e/ou de sódio

Pode ocorrer hipotensão sintomática em doentes com depleção do volume e/ou de sódio, tais como aqueles tratados com doses elevadas de diuréticos, após o início do tratamento com Sprimeo HCT. Sprimeo HCT deverá ser apenas utilizado após a correcção de qualquer depleção de sódio e/ou do volume pré-existente.

### Alterações dos electrólitos séricos

O tratamento com Sprimeo HCT deve apenas começar após correcção de hipocaliemia e alguma hipomagnesemia co-existente. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo episódio de hipocaliemia ou exacerbar hipocaliemia pré-existente. Os diuréticos tiazídicos devem ser administrados com precaução em doentes com condições que envolvem o aumento de perda de potássio, por exemplo nefropatias com perda de sal e compromisso pré-renal (cardiogénico) da função renal. Se ocorrer hipocaliemia durante a terapêutica com hidroclorotiazida, o tratamento com Sprimeo HCT deve ser interrompido até correcção estável do equilíbrio de potássio. Apesar de a hipocaliemia estar associada à utilização de diuréticos tiazídicos, a terapêutica concomitante com aliscireno pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, doentes com diurese intensa, doentes com ingestão oral inadequada de electrólitos e doentes com terapêutica concomitante com corticosteróides ou hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secções 4.5 e 4.8).

Pelo contrário, foram observados aumentos de potássio sérico com aliscireno durante a experiência pós-comercialização e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com acção no SRAA ou por fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINE). De acordo com a prática médica padrão, se a co-administração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos electrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com IECA e ARA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.5 e 4.8).

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hiponatremia e alcalose hipoclorémica ou exacerbar hiponatremia pré-existente. Foi observada hiponatremia acompanhada por sintomas neurológicos (náuseas, desorientação progressiva, apatia). O tratamento com hidroclorotiazida deve apenas ser iniciado após correcção de hiponatremia pré-existente. Caso ocorra hiponatremia grave ou rápida durante a terapêutica com Sprimeo HCT, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

Não há evidência de que o Sprimeo HCT possa reduzir ou evitar a hiponatremia provocada por diuréticos. O deficit de cloreto é geralmente ligeiro e normalmente não requer tratamento.

Todos os doentes em tratamento com diuréticos tiazídicos devem ser periodicamente monitorizados para determinação de desequilíbrios de electrólitos, particularmente potássio, sódio e magnésio.

As tiazidas reduzem a excreção de cálcio na urina e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos do metabolismo do cálcio. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correcção de alguma hipercalcemia pré-existente. Sprimeo HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Hipercalcemia elevada pode ser evidência de hiperparatiroidismo oculto. A administração de tiazidas deve ser interrompida antes de serem efectuados testes à função paratiróide.

### Compromisso renal e transplante renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crónica. Quando Sprimeo HCT é utilizado em doentes com compromisso renal, recomenda-se monitorização periódica dos electrólitos séricos incluindo os níveis de potássio, creatinina e ácido úrico. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com compromisso renal grave ou anúria (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeiro a moderado (TFG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Não existe experiência sobre a administração de Sprimeo HCT em doentes que tenham sido recentemente submetidos a transplante renal.

Tal como com outros fármacos com acção sobre o sistema renina-angiotensina, deve ter-se cuidado quando o aliscireno é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (por ex.: devido a hemorragia, diarreia grave prolongada, vómitos prolongados, etc.) doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes a tomar aliscireno durante a experiência após comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

### Afecção hepática

As tiazidas devem ser utilizadas com precaução em doentes com compromisso da função hepática ou doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações no equilíbrio de líquido ou electrólitos podem precipitar coma hepático. Não é necessário proceder a qualquer ajuste da dose inicial em doentes com afeção hepática ligeira a moderada. Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Sprimeo HCT em doentes com compromisso hepático grave. Devido ao componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.3 e 5.2).

Não existe experiência clínica com Sprimeo HCT em doentes com afeção hepática.

### Inibidores moderados da gp-P

A co-administração de aliscireno 300 mg com cetoconazol 200 mg ou verapamilo 240 mg resultou num aumento de 76% ou 97% na AUC do aliscireno, respectivamente. Assim, recomenda-se precaução ao administrar aliscireno com inibidores moderados da gp-P tais como o cetoconazol ou verapamilo (ver secção 4.5).

### Estenose aórtica e da válvula mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodilatadores, recomenda-se especial cuidado em doentes com stenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

### Estenose da artéria renal e hipertensão renovascular

Não existem dados clínicos controlados suficientes sobre a utilização de Sprimeo HCT em doentes com stenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou com stenose em caso de rim único. No entanto, tal como com outros fármacos com acção sobre o sistema renina-angiotensina existe um risco acrescido de insuficiência renal, incluindo compromisso renal agudo quando doentes com stenose da artéria renal são tratados com aliscireno. Assim, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer compromisso renal o tratamento deve ser interrompido.

### Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou activam o lúpus eritematoso sistémico.

### Efeitos metabólicos e endócrinos

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glucose e aumentar os níveis séricos de colesterol e triglicéridos e ácido úrico. Em doentes diabéticos pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou fármacos hipoglicemiantes orais. O uso concomitante de Sprimeo HCT com ARA e IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* (ver secção 4.3)

Devido ao componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT é contra-indicado em hiperuricemia sintomática (ver secção 4.3). A hidroclorotiazida poderá aumentar os níveis de ácido úrico sérico devido à redução da depuração de ácido úrico e poderá causar ou exacerbar hiperuricemia bem como precipitar a gota em doentes susceptíveis.

As tiazidas reduzem a excreção urinária de cálcio e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos no metabolismo do cálcio. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correcção de alguma hipercalcemia pré-existente. Sprimeo HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Uma marcada hipercalcemia pode ser sintoma de hiperparatiroidismo subjacente. A terapêutica com tiazidas deve ser interrompida antes de se efectuarem testes à função paratiroideia.

### Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reacção de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reacções de fotosensibilidade durante a terapêutica com Sprimeo HCT recomenda-se a interrupção do tratamento. Se for considerado essencial retomar a administração de um diurético recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou a utilização de raios ultravioleta (UVA) artificiais.

### Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reacção idiossincrática resultando em miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem o aparecimento agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e ocorre normalmente horas a semanas após o início do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente. O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os factores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado poderão incluir história de alergia a penicilina ou sulfonamida.

### Geral

Em caso de diarreia grave e persistente, deve interromper-se a terapêutica com Sprimeo HCT.

Tal como com qualquer outro fármaco anti-hipertensor, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar em enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Podem ocorrer reacções de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes, mas estas são mais prováveis em doentes com alergia e asma.

### Excipientes

Sprimeo HCT contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sprimeo HCT contém amido de trigo. Adequado para indivíduos com doença celíaca. Doentes com alergia ao trigo (diferente da doença celíaca) não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Informação sobre interações com Sprimeo HCT

*Medicamentos que afectam os níveis de potássio sérico:* o efeito de depleção de potássio da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito poupador de potássio do aliscireno. No entanto, seria de esperar que este efeito da hidroclorotiazida sobre o potássio sérico fosse potenciado por outros medicamentos associados a perdas de potássio e hipocaliemia (ex. outros diuréticos caluréticos, corticosteróides, laxantes, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados de ácido salicílico). Por outro lado, o uso concomitante de outros agentes que afectam o SRAA, de AINE ou de agentes que aumentam os níveis de potássio sérico (p. ex.: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a co-medicação com um agente que afecte o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

*Medicamentos afectados por desequilíbrios do potássio sérico:* recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando Sprimeo HCT é administrado com medicamentos afectados por desequilíbrios de potássio sérico (ex. glicosídeos digitálicos, anti-arrítmicos).

*Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da cicloxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico e AINEs não selectivos:* Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, os AINEs podem reduzir o efeito anti-hipertensor de aliscireno. Os AINEs podem também reduzir a actividade diurética e antihipertensora da hidroclorotiazida.

Em alguns doentes com compromisso da função renal (doentes desidratados ou doentes idosos), aliscireno e hidroclorotiazida administrados simultaneamente com AINEs pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Assim, a associação de Sprimeo HCT com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

*Outros fármacos anti-hipertensores:* o efeito anti-hipertensor de Sprimeo HCT pode ser aumentado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores.

### Informação adicional sobre interacções com aliscireno

O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Substâncias que foram investigadas em estudos clínicos de farmacocinética com aliscireno incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, mononitrato-5-isossorbido, digoxina, metformina, amlodipina, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. Não foram identificadas interacções clinicamente relevantes. Consequentemente não é necessário ajuste posológico do aliscireno ou destes medicamentos administrados concomitantemente.

*Interacções com a glicoproteína-P:* identificou-se MDR1/ Mdr1a/1b (gp-P) como sendo o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno nos estudos pré-clínicos. Num ensaio clínico a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente 50%. Outros indutores da gp-P (hipericão) podem diminuir a biodisponibilidade de aliscireno. Apesar de não ter sido estudado para o aliscireno, sabe-se que a gp-P também controla a absorção pelos tecidos de uma variedade de substratos e inibidores da gp-P e pode aumentar as razões de concentração dos tecidos para o plasma. Assim, os inibidores da gp-P podem aumentar os níveis nos tecidos mais do que no plasma. O potencial para interacções medicamentosas no ponto de absorção de gp-P irá depender do grau de inibição deste transportador.

*Inibidores potentes da gp-P:* um estudo de interacção medicamentosa com administração única em indivíduos saudáveis demonstrou que a ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta a C<sub>max</sub> de 75 mg de aliscireno aproximadamente 2,5 vezes e a AUC aproximadamente 5 vezes. O aumento pode ser maior com doses superiores de aliscireno. Em indivíduos saudáveis, o itraconazol (100 mg) aumenta a AUC e a C<sub>max</sub> de aliscireno (150 mg) 6,5 vezes e 5,8 vezes, respectivamente. Assim, é contra-indicado o uso concomitante de aliscireno e inibidores potentes da gp-P (ver secção 4.3).

*Inibidores moderados da gp-P:* a co-administração de cetoconazol (200 mg) ou verapamilo (240 mg) com aliscireno (300 mg) resultou no aumento de 76% ou 97% na AUC de aliscireno, respectivamente. Espera-se que a variação dos níveis plasmáticos de aliscireno na presença de cetoconazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a co-administração de aliscireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetoconazol, verapamilo ou outros inibidores moderados da gp-P (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

*Substratos da gp-P ou inibidores fracos:* não se observaram interacções relevantes com atenolol, digoxina, amlodipina ou cimetidina. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a AUC e C<sub>max</sub> na fase estacionária de aliscireno (300 mg) aumentaram em 50%.

*Inibidores do polipeptídeo de transporte do anião orgânico (OAPT):* Estudos pré-clínicos indicam que o aliscireno pode ser um substrato de polipeptídeo de transporte do anião orgânico. Assim, existe potencial de interações entre inibidores de OAPT e aliscireno quando administrados concomitantemente (ver interação com sumo de toranja).

*Sumo de toranja:* A administração de sumo de toranja com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e  $C_{max}$  de aliscireno. A co-administração com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 61% na AUC de aliscireno e a co-administração com aliscireno 300 mg resultou num decréscimo de 38% na AUC de aliscireno. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que o sumo de toranja tem na inibição da captação de aliscireno, no tracto gastrointestinal, devido a inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico. Deste modo, devido ao risco de insuficiência terapêutica o sumo de toranja não deve ser tomado com Sprimeo HCT.

*Furosemida:* quando o aliscireno foi administrado com furosemida, a AUC e  $C_{max}$  da furosemida foram reduzidas em 28% e 49%, respectivamente. É portanto recomendável que os efeitos sejam monitorizados quando se inicia ou se ajusta a terapêutica com furosemida, para evitar a possível subutilização em situações clínicas de sobrecarga de volume.

*Varfarina:* não foram avaliados os efeitos de aliscireno sobre a farmacocinética da varfarina.

*Ingestão de alimentos:* refeições com elevado teor de gordura demonstraram reduzir substancialmente a absorção de aliscireno.

#### Informação adicional sobre interações com hidroclorotiazida

Quando administrados concomitantemente, os seguintes medicamentos podem interagir com diuréticos tiazídicos:

*Lítio:* a depuração renal do lítio é diminuída pelas tiazidas, pelo que o risco de toxicidade do lítio pode ser aumentado pela hidroclorotiazida. A administração concomitante de lítio e hidroclorotiazida não é recomendada. Se esta associação for realmente necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis de lítio sérico durante o uso concomitante.

*Medicamentos que podem induzir torsades de pointes:* Devido ao risco de hipocaliemia, a hidroclorotiazida deverá ser administrada com precaução quando associada com medicamentos que possam induzir *torsades de pointes*, em particular antiarrítmicos Classe Ia e Classe III e alguns antipsicóticos.

*Medicamentos que afectam o nível sérico de sódio:* O efeito hiponatémico dos diuréticos pode ser intensificado através da administração concomitante de medicamentos tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. É necessária precaução na administração prolongada destes medicamentos.

*Aminas pressoras (p. ex. noradrenalina, adrenalina):* A hidroclorotiazida pode reduzir a resposta às aminas pressoras tais como noradrenalina. O significado clínico deste efeito é incerto e não é suficiente para impedir a sua utilização.

*Digoxina ou outros glicosídeos digitálicos:* Podem ocorrer, como efeitos indesejáveis, hipocaliemia ou hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas, favorecendo o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos.

*Vitamina D e sais de cálcio:* A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou com sais de cálcio pode potenciar o aumento do cálcio sérico. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos poderá levar a hipercalcemia em doentes predispostos a hipercalcemia (p. ex. hiperparatiroidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malignas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

*Fármacos antidiabéticos (p. ex.: insulina e fármacos antidiabéticos orais):* As tiazidas podem alterar a tolerância à glucose. Pode ser necessário ajuste posológico do medicamento antidiabético (ver secção 4.4). A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

*Bloqueadores beta e diazóxido:* O uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com bloqueadores beta, pode aumentar o risco de hiperglicemia. Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o efeito hiperglicémico do diazóxido.

*Medicamentos usados no tratamento da gota:* Pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos uricosúricos uma vez que a hidroclorotiazida pode elevar o nível de ácido úrico sérico. Pode ser necessário o aumento da posologia do probenecida e ou da sulfimpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reacções de hipersensibilidade ao alopurinol.

*Fármacos anticolinérgicos e outros medicamentos que afectem a motilidade gástrica:* A biodisponibilidade dos diuréticos de tipo tiazídico pode ser aumentada por fármacos anticolinérgicos (p.ex. atropina, biperideno) aparentemente devido a uma redução da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico. Por outro lado, prevê-se que substâncias procinéticas tais como cisaprida podem diminuir a biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos.

*Amantadina:* As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reacções adversas causadas pela amantadina.

*Resinas de troca de iões:* A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é reduzida por colestiramina ou colestipol. Isto pode resultar em efeitos sub-terapêuticos dos diuréticos tiazídicos. Porém, o escalonamento da dosagem de hidroclorotiazida e resina de forma a que a hidroclorotiazida seja administrada pelo menos 4 horas antes ou 4-6 horas após a administração de resinas irá potencialmente minimizar a interacção.

*Fármacos citotóxicos:* As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem reduzir a excreção renal de fármacos citotóxicos (p. ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielosupressores.

*Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes:* As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, potenciam a acção de relaxantes musculares tais como os derivados do curare.

*Álcool, barbitúricos ou narcóticos:* A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com substâncias que também têm um efeito de redução da pressão arterial (p. ex. através da redução da actividade simpática do sistema nervoso central ou de vasodilatação directa) podem potenciar hipotensão ortostática.

*Metildopa*: Foram notificados casos pontuais de anemia hemolítica que ocorreram com a utilização concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.

*Agentes iodados de contraste*: Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe risco acrescido de insuficiência renal aguda especialmente com doses altas do produto iodado. Os doentes devem ser reidratados antes da administração.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de aliscireno em mulheres grávidas. O aliscireno não foi teratogénico em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Outras substâncias com acção directa sobre o SRAA estiveram associadas a malformações fetais graves e nados-mortos quando utilizadas durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de acção farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio electrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada no edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclampsia devido ao risco de redução do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem um efeito benéfico sobre o curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada na hipertensão essencial em mulheres grávidas excepto em situações raras em que não seja possível utilizar outro tratamento.

Não foram efectuados estudos clínicos com esta associação, portanto Sprimeo HCT não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que planeiem engravidar e é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3). Deve ser iniciada terapêutica alternativa antes de planear engravidar. Se for detectada gravidez durante a terapêutica, Sprimeo HCT deve ser interrompido, o mais rápido possível.

##### Amamentação

Desconhece-se se o aliscireno é excretado no leite materno. O aliscireno foi excretado no leite de ratos lactantes.

A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas originando diurese intensa podem inibir a produção de leite.

Não se recomenda o uso de Sprimeo HCT durante a amamentação. Se Sprimeo HCT for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não é provável que Sprimeo HCT afecte a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, sob o efeito de terapêutica anti-hipertensora podem, ocasionalmente, ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Associação aliscireno/hidroclorotiazida

A segurança de Sprimeo HCT foi avaliada em 9 ensaios clínicos com mais de 3.900 doentes, incluindo mais de 700 tratados durante mais de 6 meses, e 190 durante mais de 1 ano. A incidência de efeitos indesejáveis não demonstrou estar relacionada com o sexo, a idade, o índice de massa corporal, a raça ou a etnia. O tratamento com Sprimeo HCT resultou numa incidência global de reacções adversas com doses até 300 mg/25 mg semelhante à do placebo. Os efeitos indesejáveis foram geralmente de natureza ligeira e transitória e apenas esporadicamente foi necessário interrupção da terapêutica. A reacção adversa observada com Sprimeo HCT mais frequente foi diarreia. As reacções adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais de Sprimeo HCT (aliscireno e hidroclorotiazida) e listadas nos respectivos parágrafos dos componentes individuais podem ocorrer com Sprimeo HCT.

A frequência das reacções adversas medicamentosas apresentadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<b>Doenças gastrointestinais</b>
----------------------------------

Frequentes:	Diarreia
-------------	----------

*Diarreia:* a diarreia é um efeito indesejável relacionado com a dose do aliscireno. Em ensaios clínicos controlados, a incidência de diarreia em doentes tratados com Sprimeo HCT foi de 1,3% comparativamente com 1,4% dos doentes tratados com aliscireno ou 1,9% com hidroclorotiazida.

*Potássio sérico:* Num ensaio clínico alargado controlado com placebo, os efeitos opostos de aliscireno (150 mg ou 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) sobre o potássio sérico praticamente contrabalançaram-se em muitos doentes. Nos outros doentes, um ou o outro efeito pode ser dominante. Devem ser efectuadas determinações periódicas do potássio sérico para detectar possíveis desequilíbrios de electrolitos em doentes de risco, com intervalos regulares. (ver secções 4.4 e 4.5).

### Informação adicional sobre os componentes individuais

Outras reacções adversas relatadas com cada um dos componentes individuais podem ocorrer com Sprimeo HCT mesmo se não observadas nos ensaios clínicos.

### Aliscireno

A terapêutica com aliscireno até 300 mg resultou numa incidência global de reacções adversas semelhante ao placebo. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira e transitória e só raramente foi necessária interrupção do tratamento. A reacção adversa mais frequente é diarreia.

As reacções adversas conhecidas de aliscireno estão incluídas na tabela abaixo utilizando a mesma convenção descrita anteriormente para a associação fixa.

<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes:	Tonturas
<b>Vasculopatias</b>	
Pouco frequentes:	Hipotensão
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes:	Diarreia
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Raros:	Reacções de hipersensibilidade
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Pouco frequentes:	Erupção cutânea, reacções adversas cutâneas graves (RACG) incluindo necrólise epidérmica tóxica (NEP) e reacções da mucosa oral
Raros:	Angioedema
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes	Artralgia
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Pouco frequentes:	Insuficiência renal aguda, compromisso renal
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Pouco frequentes:	Edema periférico
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Frequentes:	Hipercalemia
Raros:	Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito
Raros:	Aumento dos níveis de creatinina no sangue

Observou-se angioedema e reacções de hipersensibilidade durante a terapêutica com aliscireno. Em ensaios clínicos controlados, o angioedema e as reacções de hipersensibilidade ocorreram raramente durante a terapêutica com aliscireno com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou comparadores.

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) durante a experiência pós-comercialização. Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da ECA ou ARA).

Reacções de hipersensibilidade foram também notificadas na experiência após comercialização.

Na eventualidade de quaisquer sinais sugestivos de uma reacção de hipersensibilidade/angioedema (em particular dificuldade em respirar ou engolir, erupção cutânea, prurido, urticária ou edema da face, extremidades, olhos, lábios e/ou língua, tonturas) os doentes devem interromper o tratamento e contactar o médico (ver secção 4.4).

Foi comunicada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reacção de hipersensibilidade.

*Hemoglobina e hematócrito:* observaram-se reduções ligeiras da hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/l e 0,16% de volume, respectivamente). Nenhum doente interrompeu a terapêutica devido a anemia. Este efeito é também observado com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, tais como IECA e ARA.

*Potássio sérico:* foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com acção sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a co-administração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos electrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Durante a experiência pós-comercialização, foi notificada disfunção renal e casos de insuficiência renal aguda em doentes de risco (ver secção 4.4). Foram também notificados casos de edema periférico, aumento de creatinina no sangue e reacções adversas cutâneas graves (RACG) incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET) e reacções da mucosa oral.

### Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida tem sido extensivamente prescrita há muitos anos, frequentemente em doses superiores às incluídas em Sprimeo HCT. As seguintes reacções adversas têm sido notificadas em doentes tratados com diuréticos tiazídicos isoladamente, incluindo hidroclorotiazida:

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Raros:	Trombocitopenia, por vezes com púrpura
Muito raros:	Agranulocitose, depressão da medula óssea, anemia hemolítica, leucopenia
Desconhecido:	Anemia aplástica
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Muito raros:	Hipersensibilidade
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes:	Hipocalcemia
Frequentes:	Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Raros:	Hipercalcaemia, hiperglicemia, deterioração do estado metabólico do diabético
Muito raros:	Alcalose hipoclorémica
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Raros:	Depressão, perturbações do sono
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Raros:	Tonturas, cefaleias, parestesia
<b>Afecções oculares</b>	
Raros:	Alterações da visão
Desconhecido:	Glaucoma agudo do ângulo fechado
<b>Cardiopatias</b>	
Raros:	Arritmias cardíacas
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes:	Hipotensão ortostática
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Muito raros:	Dificuldade respiratória (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes:	Perda de apetite, náuseas ligeiras e vômitos
Raros:	Desconforto abdominal, obstipação, diarreia
Muito raros:	Pancreatite
<b>Afecções hepatobiliares</b>	
Raros:	Colestase intrahepática, icterícia
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes:	Urticária e outras formas de erupção cutânea
Raros:	Reacções de fotosensibilidade
Muito raros:	Reacções do tipo lúpus eritematoso, reactivação do lúpus eritematoso cutâneo, vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica
Desconhecido:	Eritema multiforme
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Desconhecido:	Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Desconhecido:	Disfunção renal, insuficiência renal aguda
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Frequentes:	Impotência
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Desconhecido:	Astenia, pirexia
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes:	Aumento do colesterol e dos triglicéridos
Raros:	Glicosúria

## 4.9 Sobredosagem

Não existe informação disponível sobre o tratamento de sobredosagem com Sprimeo HCT. As manifestações mais prováveis de sobredosagem seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensor do aliscireno.

A sobredosagem com hidroclorotiazida está associada com depleção de electrólitos (hipocaliemia, hipocloremia, hiponatremia) e desidratação como resultado de diurese excessiva. Os sinais mais frequentes e sintomas de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode provocar espasmos musculares e/ou arritmias cardíacas acentuadas associadas ao uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou certos medicamentos antiarrítmicos. Se ocorrer hipotensão sintomática deve iniciar-se terapêutica de suporte.

Num estudo efectuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (< 2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de sobre-exposição a aliscireno.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da renina (aliscireno) associação com diuréticos (hidroclorotiazida), código ATC: C09XA52

Sprimeo HCT combina duas substâncias antihipertensoras para controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: aliscireno pertence à classe dos inibidores directos da renina e a hidroclorotiazida à classe dos diuréticos tiazídicos. A associação destas substâncias com mecanismos de acção complementares produz um efeito antihipertensor aditivo, produzindo uma maior redução da pressão arterial do que os componentes isoladamente.

#### Aliscireno

O aliscireno é um inibidor directo, activo por via oral, não-péptido, potente e selectivo da renina humana.

Ao inibir a enzima renina, o aliscireno inibe o SRAA no ponto de activação, bloqueando a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Enquanto outros fármacos com acção sobre o SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA)) originam um aumento compensatório da actividade da renina plasmática (ARP), a terapêutica com aliscireno reduz a ARP em doentes hipertensos entre 50 a 80%. Reduções semelhantes foram observadas quando o aliscireno foi associado a outros fármacos anti-hipertensores. Actualmente desconhecem-se as implicações clínicas dos efeitos sobre a ARP.

Em doentes hipertensos, a administração única diária de aliscireno nas doses de 150 mg e de 300 mg, produziu reduções dependentes da dose, tanto na pressão sistólica como na pressão diastólica, que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas (mantendo o benefício na madrugada), com uma relação vale-pico média para resposta diastólica até 98%, para a dose de 300 mg. Foi observado 85 a 90% do efeito máximo na redução da pressão arterial, após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante um tratamento prolongado e independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia.

Estão disponíveis estudos com a terapêutica de associação de aliscireno associado ao diurético hidroclorotiazida, ao bloqueador do canal do cálcio amlodipina e ao bloqueador beta atenolol. Estas associações foram eficazes e bem toleradas.

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos ( $\geq 65$  anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto que a diarreia foi mais frequente com o tratamento com aliscireno do que com ramipril (6,6% vs 5,0%).

Num estudo de 8 semanas em 754 hipertensos idosos ( $\geq 65$  anos) e doentes muito idosos (30%  $\geq 75$  anos) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detectado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

Não houve evidência de hipotensão após a primeira dose nem de efeitos sobre a frequência cardíaca em doentes tratados em ensaios clínicos controlados. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores basais após algumas semanas, sem evidência de exacerbação de efeito na pressão arterial ou ARP.

Num estudo de 36 semanas incluindo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquémica, não foram detectadas alterações no que respeita o remodelamento ventricular diagnosticado pelo volume sistólico final ventricular esquerdo com aliscireno comparativamente com placebo em associação a terapêutica de base.

As taxas combinadas de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente, acidente vascular cerebral e morte súbita com reanimação foram semelhantes no grupo de aliscireno e no grupo de placebo. Contudo, em doentes que receberam aliscireno houve uma taxa significativamente superior de hipercalemia, hipotensão e disfunção renal comparativamente com o grupo de placebo.

O benefício cardiovascular e/ou renal de aliscireno foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, em 8.606 doentes com diabetes tipo 2 e doença crónica renal (evidenciada por proteinúria e/ou TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) com ou sem doença cardíaca. Na maioria dos doentes a pressão arterial encontrava-se bem controlada no início do estudo. O objectivo primário foi um conjunto de complicações renais e cardiovasculares.

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos receptores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados preliminares do estudo indicaram uma taxa de risco para o objectivo primário de 1,09 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95%: entre 0,97, 1,22, bilateral  $p=0,17$ ). Além disso, observou-se um aumento de incidência de acontecimentos adversos graves com aliscireno comparativamente com placebo, complicações renais (4,7% *versus* 3,3%), hipercalemia (36,9% *versus* 27,1%), hipotensão (18,4% *versus* 14,6%) e acidente vascular cerebral (2,7% *versus* 2,0%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral não fatal foi maior em doentes com compromisso renal.

### Hidroclorotiazida

O local de acção dos diuréticos tiazídicos reside, principalmente, no túbulo contornado distal renal. Foi demonstrado que existe um receptor de elevada afinidade no cortex renal, como local de ligação principal para a acção diurética da tiazida e inibição do transporte de NaCl no túbulo contornado distal. O mecanismo de acção das tiazidas processa-se por inibição do co-transporte de Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> competindo para o local de ligação do Cl<sup>-</sup>, afectando assim os mecanismos de reabsorção dos electrólitos: directamente por aumento da excreção de sódio e cloretos numa quantidade aproximadamente idêntica e indirectamente, pela redução do volume plasmático por esta acção diurética com aumentos consequentes da actividade da renina plasmática, secreção de aldosterona e perda urinária de potássio, e uma diminuição do potássio sérico.

### Aliscireno/hidroclorotiazida

Mais de 3.900 doentes hipertensos receberam Sprimeo HCT uma vez por dia em ensaios clínicos.

Em doentes hipertensos, a administração de Sprimeo HCT uma vez por dia provocou reduções dependentes da dose tanto na pressão arterial sistólica como na pressão arterial diastólica que se mantiveram durante todo o intervalo entre doses de 24 horas. O efeito antihipertensor manifesta-se claramente dentro de 1 semana e o efeito máximo é geralmente evidente em 4 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante terapêutica de longa duração e foi independente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. O efeito antihipertensor de uma única dose da associação manteve-se durante 24 horas. Após interrupção da terapêutica com aliscireno (aliscireno com ou sem associação de hidroclorotiazida), o retorno aos valores iniciais da pressão arterial foi gradual (3-4 semanas) sem evidência de efeito *rebound*.

Sprimeo HCT foi estudado num ensaio controlado com placebo incluindo 2.762 doentes hipertensos com pressão arterial diastólica  $\geq 95$  mmHg e  $< 110$  mmHg (pressão arterial inicial média de 153,6/99,2 mmHg). Neste estudo, Sprimeo HCT em doses de 150 mg/12,5 mg até 300 mg/25 mg produziu reduções da pressão arterial (sistólica/diastólica) de 17,6/11,9 mmHg até 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, comparativamente com 7,5/6,9 mmHg com placebo. As maiores reduções na pressão arterial com estas doses em associação foram também significativamente maiores do que as doses respectivas de aliscireno e hidroclorotiazida quando utilizadas em monoterapia. A associação de aliscireno e hidroclorotiazida neutralizou o aumento reactivo da ARP provocado pela hidroclorotiazida.

Quando administrado em doentes hipertensos com pressão arterial marcadamente elevada (pressão arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 100$  mmHg) num ensaio controlado com placebo, Sprimeo HCT em doses de 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg administrado sem aumento de dose da monoterapia demonstrou taxas de controlo da pressão arterial sistólica/diastólica ( $< 140/90$  mmHg) significativamente maiores ( $< 140/90$  mmHg) comparativamente com as respectivas monoterapias. Nesta população, Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg produziu uma redução dependente da dose da pressão arterial sistólica/diastólica de 20,6/12,4 mmHg até 24,8/14,5 mmHg, que foram significativamente superiores às das respectivas monoterapias. A segurança da terapêutica de associação foi semelhante à das respectivas monoterapias independentemente da gravidade da hipertensão ou da presença ou ausência de risco cardiovascular adicional. A hipotensão e as reacções adversas relacionadas foram pouco frequentes com a terapêutica de associação sem aumento de incidência em doentes idosos.

Num ensaio aleatorizado com 880 doentes, que não responderam adequadamente à terapêutica com 300 mg de aliscireno, a associação de aliscireno/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg produziu reduções na pressão arterial sistólica/pressão arterial diastólica de 15,8/11,0 mmHg, que foram significativamente superiores à monoterapia com aliscireno 300 mg. Num estudo aleatorizado com 722 doentes sem resposta adequada à terapêutica com hidroclorotiazida 25 mg, a associação de aliscireno/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg produziu reduções na pressão arterial sistólica/pressão arterial diastólica de 16,78/10,7 mmHg, que foram significativamente superiores às obtidas com hidroclorotiazida 25 mg em monoterapia.

Num outro ensaio clínico, a eficácia e segurança de Sprimeo HCT foram também avaliadas em 489 doentes hipertensos obesos não respondedores a hidroclorotiazida 25 mg (valores basais de pressão arterial sistólica/diastólica 149,4/96,8 mmHg). Nesta população difícil de tratar, Sprimeo HCT produziu uma redução na pressão arterial (sistólica/diastólica) de 15,8/11,9 mmHg comparativamente com 15,4/11,3 mmHg para irbesartan/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg para amlodipina/hidroclorotiazida e 8,6/7,9 mmHg para hidroclorotiazida em monoterapia, com segurança semelhante a hidroclorotiazida em monoterapia.

Num estudo aleatorizado com 183 doentes com hipertensão grave (pressão arterial diastólica média na posição sentada  $\geq 105$  e  $< 120$  mmHg), a terapêutica com aliscireno em associação a hidroclorotiazida 25 mg demonstrou ser segura e eficaz na redução da pressão arterial.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Aliscireno

#### Absorção

Após absorção oral, o pico de concentração plasmática de aliscireno atinge-se após 1-3 horas. A biodisponibilidade absoluta de aliscireno é aproximadamente 2-3%. Refeições com elevado teor de gordura reduzem a  $C_{max}$  em 85% e a AUC em 70%. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido em 5-7 dias após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 2 vezes maiores do que a dose inicial.

#### Distribuição

Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 135 litros, indicando que o aliscireno se distribui extensamente pelo espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas do aliscireno é moderada (47-51%) e independente da concentração.

#### Metabolismo e eliminação

A semi-vida média é de cerca de 40 horas (intervalo entre 34-41 horas). O aliscireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (recuperação da dose radioactiva oral = 91%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

#### Linearidade

O aumento da exposição ao aliscireno foi ligeiramente superior ao aumento proporcional da dose. Após administração única de doses de 75 a 600 mg, a duplicação da dose resulta num aumento da AUC e  $C_{max}$  de ~2,3 e 2,6-vezes, respectivamente. Os mecanismos responsáveis pelo desvio à proporcionalidade da dose não foram identificados. Um mecanismo possível é a saturação dos veículos no ponto de absorção ou na via de eliminação hepatobiliar.

### Hidroclorotiazida

#### Absorção

A absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida ( $T_{max}$  de aproximadamente 2 h). O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

O efeito dos alimentos na absorção da hidroclorotiazida, se existir, tem pouco significado clínico. A biodisponibilidade absoluta de hidroclorotiazida é de 70% após a administração oral.

### Distribuição

O volume de distribuição aparente é de 4-8 l/kg. A hidroclorotiazida em circulação está ligada às proteínas séricas (40-70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula nos eritrocitos, aproximadamente 3 vezes o nível plasmático.

### Metabolismo e eliminação

A hidroclorotiazida é predominantemente eliminada como composto inalterado. A hidroclorotiazida é eliminada do plasma com uma semi-vida média de 6 a 15 horas na fase terminal da excreção. Não existem alterações na cinética da hidroclorotiazida em doses repetidas e a acumulação é mínima quando administrada uma vez ao dia. Mais de 95% da dose absorvida é excretada na urina sob a forma de composto inalterado. A depuração renal é composta por filtração passiva e secreção activa para o túbulo renal.

### Aliscireno/hidroclorotiazida

Após administração de comprimidos de Sprimeo HCT, o tempo de concentração mediano de pico plasmático é cerca de 1 hora para o aliscireno e 2,5 horas para a hidroclorotiazida.

A taxa e extensão da absorção de Sprimeo HCT são equivalentes às da biodisponibilidade de aliscireno e hidroclorotiazida quando administrados em monoterapia. Foi observado um efeito dos alimentos semelhante tanto para o Sprimeo HCT como para as monoterapias individuais.

### Características dos doentes

Sprimeo HCT demonstrou ser um tratamento anti-hipertensor de toma única diária eficaz em doentes adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A farmacocinética de aliscireno não foi significativamente afectada em doentes com doença hepática ligeira a moderada. Consequentemente, não é necessário ajuste posológico inicial de Sprimeo HCT em doentes com afecção hepática ligeira a moderada. Não existe informação disponível sobre doentes com afecção hepática grave tratados com Sprimeo HCT. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com afecção hepática grave (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste posológico inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Na presença de compromisso renal, os picos plasmáticos médios e os valores AUC de hidroclorotiazida estão aumentados e a taxa de excreção urinária está diminuída. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, observou-se um aumento de 3 vezes na AUC de hidroclorotiazida. Em doentes com compromisso renal grave observou-se um aumento na AUC de 8 vezes. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com anúria ou compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e o uso concomitante de Sprimeo HCT com ARA e IECA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3).

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em doentes com doença renal terminal em hemodiálise. A administração de uma dose oral única de 300 mg de aliscireno esteve associada a alterações muito pequenas na farmacocinética de aliscireno (alterações na C<sub>max</sub> inferiores a 1,2 vezes; aumento na AUC até 1,6 vezes) comparativamente com indivíduos saudáveis equiparados. O momento da hemodiálise não alterou significativamente a farmacocinética do aliscireno em doentes com DRT. Assim, se a administração de aliscireno a doentes com DRT em hemodiálise for considerada necessária, não é necessário ajuste de dose nestes doentes. Contudo, a utilização de aliscireno não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

Não é necessário ajuste posológico inicial de Sprimeo HCT em doentes idosos. Dados limitados sugerem que a depuração sistémica da hidroclorotiazida sofre uma redução tanto nos idosos saudáveis como nos idosos hipertensos, quando comparados com voluntários saudáveis jovens.

Não existem dados de farmacocinética disponíveis na população pediátrica.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos farmacológicos de segurança com aliscireno não revelaram quaisquer efeitos sobre a função nervosa central, respiratória ou cardiovascular. Os resultados durante os estudos de toxicidade repetida em animais foram consistentes com o conhecido potencial de irritação local ou os efeitos farmacológicos esperados do aliscireno. Não foi detectado potencial carcinogénico no aliscireno num estudo de 2 anos em ratos e num estudo de 6 meses em ratinhos transgénicos. Um adenoma colónico e um adenocarcinoma cecal registados em ratos com a dose de 1.500 mg/kg/dia não foram estatisticamente significativos. O aliscireno não revelou potencial mutagénico, toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram afectados em ratos.

Os estudos pré-clínicos que sustentam a administração de hidroclorotiazida em seres humanos incluíram ensaios *in vitro* de genotoxicidade e toxicidade na reprodução e estudos de carcinogenicidade em roedores. Está disponível extensa informação clínica sobre hidroclorotiazida e esta informação encontra-se reflectida nas respectivas secções.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade de 2 e 13 semanas foram consistentes com os observados anteriormente nos estudos com aliscireno e hidroclorotiazida em monoterapia. Não se observaram efeitos novos ou inesperados com relevância para a utilização em seres humanos. Observou-se um aumento de vacuolização celular da zona glomerular da glândula supra-renal num estudo de toxicidade de 13 semanas em ratos. Estes efeitos foram observados em animais tratados com hidroclorotiazida mas não nos animais que receberam aliscireno em monoterapia ou excipiente. Não houve evidência de que este efeito fosse aumentado com a associação aliscireno/hidroclorotiazida uma vez que este efeito apenas foi observado com muito pouca gravidade em todos os animais.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Lactose mono-hidratada  
Amido de trigo  
Povidona  
Estearato de magnésio  
Sílica coloidal anidra  
Talco

#### Revestimento:

Talco  
Hipromelose  
Macrogol  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro negro (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

24 meses

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PA/Alu/PVC - Alu:

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50 ou 56 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 90, 98 ou 280 comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimidos.

Embalagens unitárias (blister perfurado com dose unitária) contendo 56 x 1 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 280 comprimidos.

Embalagens múltiplas (blister perfurado com dose unitária) contendo 98 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações e dosagens.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/041-060

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

23.06.2011

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: Cada comprimido contém 50 mg de lactose mono-hidratada e 49 mg de amido de trigo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, ovaloide, amarelo-claro, biconvexo, com impressão “CVV” numa face e “NVR” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos.

Sprimeo HCT é indicado em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno ou hidroclorotiazida em monoterapia.

Sprimeo HCT é indicado como terapêutica de substituição em doentes adequadamente controlados com aliscireno e hidroclorotiazida, administrados em simultâneo, com o mesmo nível de dose da associação.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Sprimeo HCT é de um comprimido por dia. Sprimeo HCT deve ser tomado com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Sprimeo HCT não deve ser tomado com sumo de toranja.

O efeito antihipertensivo é claramente visível após 1 semana e o efeito máximo é geralmente visível dentro de 4 semanas.

#### Posologia em doentes não adequadamente controlados com aliscireno ou hidroclorotiazida em monoterapia

Pode ser recomendada a titulação da dose individual de cada um dos componentes antes de mudar para a associação fixa. Quando for clinicamente apropriado, pode ser considerada a mudança directa da monoterapia para a associação fixa.

Sprimeo HCT 300 mg /25 mg pode ser administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno 300 mg ou hidroclorotiazida 25 mg em monoterapia ou com Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg ou Sprimeo HCT 150 mg/25 mg.

Se a pressão arterial permanecer não controlada após 2-4 semanas de tratamento, a dose pode ser titulada até ao máximo de Sprimeo HCT 300 mg/25 mg por dia. A dosagem deve ser individualizada e ajustada em função da resposta clínica do doente.

#### Posologia como terapêutica de substituição

Para facilitar, os doentes a tomar aliscireno e hidroclorotiazida separadamente podem ser mudados para os comprimidos da associação fixa Sprimeo HCT contendo as mesmas doses dos componentes.

#### Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com anúria e em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG)  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O uso concomitante de Sprimeo HCT com Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARA) ou Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

#### Afecção hepática

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com afecção hepática ligeira a moderada (ver secção 5.2). Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com afecção hepática grave (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Idosos (mais de 65 anos)

A dose inicial recomendada de aliscireno em doentes idosos é de 150 mg. Não se observa uma redução adicional clinicamente significativa da pressão arterial pelo aumento da dose para 300 mg na maioria dos doentes idosos.

#### Doentes pediátricos

Sprimeo HCT não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à ausência de dados de segurança e eficácia (ver secção 5.2).

### **4.3 Contra-indicações**

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1), ou a outras substâncias derivadas das sulfonamidas.
- História de angioedema com aliscireno.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).
- Anúria.
- Compromisso renal grave (TFG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hipocaliemia refractária, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- Afecção hepática grave.
- O uso concomitante de aliscireno com ciclosporina e itraconazol, dois inibidores muito potentes da glicoproteína-P (gp-P), e outros inibidores potentes da gp-P (p. ex. quinidina) é contra-indicado (ver secção 4.5).
- O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Foi notificada hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercaliemia e alterações da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos susceptíveis, especialmente em associação com medicamentos que afectam este sistema (ver secção 5.1). Consequentemente, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da associação de aliscireno com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de um antagonista dos receptores da angiotensina II (ARA) não é recomendado.

O uso de aliscireno em associação com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3).

##### Insuficiência cardíaca

O aliscireno deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave (New York Heart Association (NYHA) classes funcionais III-IV). Sprimeo HCT deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca devido à escassez de dados de segurança e eficácia clínica.

##### Angioedema

Tal como com outros fármacos com acção sobre o sistema renina angiotensina, foram notificados angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) em doentes tratados com aliscireno.

Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina) (ver secção 4.8).

Doentes com antecedentes de angioedema podem ter um risco aumentado de angioedema durante o tratamento com aliscireno (ver secções 4.3 e 4.8). A prescrição de aliscireno a doentes com antecedentes de angioedema deve ser feita com precaução e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento (ver secção 4.8), especialmente no início do tratamento.

Se ocorrer angioedema, a terapêutica com Sprimeo HCT deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciada terapêutica adequada e monitorização até à resolução total e permanente dos sinais e dos sintomas. Se a língua, a glote ou a laringe tiverem sido afectadas deve ser administrada adrenalina. Além disso, devem ser tomadas medidas para manter as vias respiratórias desobstruídas.

##### Doentes com depleção do volume e/ou de sódio

Pode ocorrer hipotensão sintomática em doentes com depleção do volume e/ou de sódio, tais como aqueles tratados com doses elevadas de diuréticos, após o início do tratamento com Sprimeo HCT. Sprimeo HCT deverá ser apenas utilizado após a correcção de qualquer depleção de sódio e/ou do volume pré-existente.

### Alterações dos electrólitos séricos

O tratamento com Sprimeo HCT deve apenas começar após correcção de hipocaliemia e alguma hipomagneseemia co-existente. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo episódio de hipocaliemia ou exacerbar hipocaliemia pré-existente. Os diuréticos tiazídicos devem ser administrados com precaução em doentes com condições que envolvem o aumento de perda de potássio, por exemplo nefropatias com perda de sal e compromisso pré-renal (cardiogénico) da função renal. Se ocorrer hipocaliemia durante a terapêutica com hidroclorotiazida, o tratamento com Sprimeo HCT deve ser interrompido até correcção estável do equilíbrio de potássio. Apesar de a hipocaliemia estar associada à utilização de diuréticos tiazídicos, a terapêutica concomitante com aliscireno pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, doentes com diurese intensa, doentes com ingestão oral inadequada de electrólitos e doentes com terapêutica concomitante com corticosteróides ou hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secções 4.5 e 4.8).

Pelo contrário, foram observados aumentos de potássio sérico com aliscireno durante a experiência pós-comercialização e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com acção no SRAA ou por fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINE). De acordo com a prática médica padrão, se a co-administração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos electrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com IECA e ARA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.5 e 4.8).

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hiponatremia e alcalose hipoclorémica ou exacerbar hiponatremia pré-existente. Foi observada hiponatremia acompanhada por sintomas neurológicos (náuseas, desorientação progressiva, apatia). O tratamento com hidroclorotiazida deve apenas ser iniciado após correcção de hiponatremia pré-existente. Caso ocorra hiponatremia grave ou rápida durante a terapêutica com Sprimeo HCT, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

Não há evidência de que o Sprimeo HCT possa reduzir ou evitar a hiponatremia provocada por diuréticos. O deficit de cloreto é geralmente ligeiro e normalmente não requer tratamento.

Todos os doentes em tratamento com diuréticos tiazídicos devem ser periodicamente monitorizados para determinação de desequilíbrios de electrólitos, particularmente potássio, sódio e magnésio.

As tiazidas reduzem a excreção de cálcio na urina e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos do metabolismo do cálcio. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correcção de alguma hipercalcemia pré-existente. Sprimeo HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Hipercalcemia elevada pode ser evidência de hiperparatiroidismo oculto. A administração de tiazidas deve ser interrompida antes de serem efectuados testes à função paratiróide.

### Compromisso renal e transplante renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crónica. Quando Sprimeo HCT é utilizado em doentes com compromisso renal, recomenda-se monitorização periódica dos electrólitos séricos incluindo os níveis de potássio, creatinina e ácido úrico. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com compromisso renal grave ou anúria (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeiro a moderado (TFG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Não existe experiência sobre a administração de Sprimeo HCT em doentes que tenham sido recentemente submetidos a transplante renal.

Tal como com outros fármacos com acção sobre o sistema renina-angiotensina, deve ter-se cuidado quando o aliscireno é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (por ex.: devido a hemorragia, diarreia grave prolongada, vómitos prolongados, etc.) doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes a tomar aliscireno durante a experiência após comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

### Afecção hepática

As tiazidas devem ser utilizadas com precaução em doentes com compromisso da função hepática ou doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações no equilíbrio de líquido ou electrólitos podem precipitar coma hepático. Não é necessário proceder a qualquer ajuste da dose inicial em doentes com afeção hepática ligeira a moderada. Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Sprimeo HCT em doentes com compromisso hepático grave. Devido ao componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.3 e 5.2).

Não existe experiência clínica com Sprimeo HCT em doentes com afeção hepática.

### Inibidores moderados da gp-P

A co-administração de aliscireno 300 mg com cetoconazol 200 mg ou verapamilo 240 mg resultou num aumento de 76% ou 97% na AUC do aliscireno, respectivamente. Assim, recomenda-se precaução ao administrar aliscireno com inibidores moderados da gp-P tais como o cetoconazol ou verapamilo (ver secção 4.5).

### Estenose aórtica e da válvula mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodilatadores, recomenda-se especial cuidado em doentes com estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

### Estenose da artéria renal e hipertensão renovascular

Não existem dados clínicos controlados suficientes sobre a utilização de Sprimeo HCT em doentes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou com estenose em caso de rim único. No entanto, tal como com outros fármacos com acção sobre o sistema renina-angiotensina existe um risco acrescido de insuficiência renal, incluindo compromisso renal agudo quando doentes com estenose da artéria renal são tratados com aliscireno. Assim, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer compromisso renal o tratamento deve ser interrompido.

### Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou activam o lúpus eritematoso sistémico.

### Efeitos metabólicos e endócrinos

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glucose e aumentar os níveis séricos de colesterol e triglicéridos e ácido úrico. Em doentes diabéticos pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou fármacos hipoglicemiantes orais. O uso concomitante de Sprimeo HCT com ARA e IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* (ver secção 4.3)

Devido ao componente hidroclorotiazida, Sprimeo HCT é contra-indicado em hiperuricemia sintomática (ver secção 4.3). A hidroclorotiazida poderá aumentar os níveis de ácido úrico sérico devido à redução da depuração de ácido úrico e poderá causar ou exacerbar hiperuricemia bem como precipitar a gota em doentes susceptíveis.

As tiazidas reduzem a excreção urinária de cálcio e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos no metabolismo do cálcio. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correcção de alguma hipercalcemia pré-existente. Sprimeo HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Uma marcada hipercalcemia pode ser sintoma de hiperparatiroidismo subjacente. A terapêutica com tiazidas deve ser interrompida antes de se efectuarem testes à função paratiroideia.

### Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reacção de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reacções de fotosensibilidade durante a terapêutica com Sprimeo HCT recomenda-se a interrupção do tratamento. Se for considerado essencial retomar a administração de um diurético recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou a utilização de raios ultravioleta (UVA) artificiais.

### Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reacção idiossincrática resultando em miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem o aparecimento agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e ocorre normalmente horas a semanas após o início do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente. O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os factores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado poderão incluir história de alergia a penicilina ou sulfonamida.

### Geral

Em caso de diarreia grave e persistente, deve interromper-se a terapêutica com Sprimeo HCT.

Tal como com qualquer outro fármaco anti-hipertensor, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar em enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Podem ocorrer reacções de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes, mas estas são mais prováveis em doentes com alergia e asma.

### Excipientes

Sprimeo HCT contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sprimeo HCT contém amido de trigo. Adequado para indivíduos com doença celíaca. Doentes com alergia ao trigo (diferente da doença celíaca) não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Informação sobre interações com Sprimeo HCT

*Medicamentos que afectam os níveis de potássio sérico:* o efeito de depleção de potássio da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito poupador de potássio do aliscireno. No entanto, seria de esperar que este efeito da hidroclorotiazida sobre o potássio sérico fosse potenciado por outros medicamentos associados a perdas de potássio e hipocaliemia (ex. outros diuréticos caluréticos, corticosteróides, laxantes, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados de ácido salicílico). Por outro lado, o uso concomitante de outros agentes que afectam o SRAA, de AINE ou de agentes que aumentam os níveis de potássio sérico (p. ex.: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a co-medicação com um agente que afecte o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

*Medicamentos afectados por desequilíbrios do potássio sérico:* recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando Sprimeo HCT é administrado com medicamentos afectados por desequilíbrios de potássio sérico (ex. glicosídeos digitálicos, anti-arrítmicos).

*Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da cicloxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico e AINEs não selectivos:* Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, os AINEs podem reduzir o efeito anti-hipertensor de aliscireno. Os AINEs podem também reduzir a actividade diurética e antihipertensora da hidroclorotiazida.

Em alguns doentes com compromisso da função renal (doentes desidratados ou doentes idosos), aliscireno e hidroclorotiazida administrados simultaneamente com AINEs pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Assim, a associação de Sprimeo HCT com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

*Outros fármacos anti-hipertensores:* o efeito anti-hipertensor de Sprimeo HCT pode ser aumentado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores.

### Informação adicional sobre interacções com aliscireno

O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Substâncias que foram investigadas em estudos clínicos de farmacocinética com aliscireno incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, mononitrato-5-isossorbido, digoxina, metformina, amlodipina, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. Não foram identificadas interacções clinicamente relevantes. Consequentemente não é necessário ajuste posológico do aliscireno ou destes medicamentos administrados concomitantemente.

*Interacções com a glicoproteína-P:* identificou-se MDR1/ Mdr1a/1b (gp-P) como sendo o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno nos estudos pré-clínicos. Num ensaio clínico a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente 50%. Outros indutores da gp-P (hipericão) podem diminuir a biodisponibilidade de aliscireno. Apesar de não ter sido estudado para o aliscireno, sabe-se que a gp-P também controla a absorção pelos tecidos de uma variedade de substratos e inibidores da gp-P e pode aumentar as razões de concentração dos tecidos para o plasma. Assim, os inibidores da gp-P podem aumentar os níveis nos tecidos mais do que no plasma. O potencial para interacções medicamentosas no ponto de absorção de gp-P irá depender do grau de inibição deste transportador.

*Inibidores potentes da gp-P:* um estudo de interacção medicamentosa com administração única em indivíduos saudáveis demonstrou que a ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta a C<sub>max</sub> de 75 mg de aliscireno aproximadamente 2,5 vezes e a AUC aproximadamente 5 vezes. O aumento pode ser maior com doses superiores de aliscireno. Em indivíduos saudáveis, o itraconazol (100 mg) aumenta a AUC e a C<sub>max</sub> de aliscireno (150 mg) 6,5 vezes e 5,8 vezes, respectivamente. Assim, é contra-indicado o uso concomitante de aliscireno e inibidores potentes da gp-P (ver secção 4.3).

*Inibidores moderados da gp-P:* a co-administração de cetoconazol (200 mg) ou verapamilo (240 mg) com aliscireno (300 mg) resultou no aumento de 76% ou 97% na AUC de aliscireno, respectivamente. Espera-se que a variação dos níveis plasmáticos de aliscireno na presença de cetoconazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a co-administração de aliscireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetoconazol, verapamilo ou outros inibidores moderados da gp-P (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

*Substratos da gp-P ou inibidores fracos:* não se observaram interacções relevantes com atenolol, digoxina, amlodipina ou cimetidina. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a AUC e C<sub>max</sub> na fase estacionária de aliscireno (300 mg) aumentaram em 50%.

*Inibidores do polipeptídeo de transporte do anião orgânico (OAPT):* Estudos pré-clínicos indicam que o aliscireno pode ser um substrato de polipeptídeo de transporte do anião orgânico. Assim, existe potencial de interacções entre inibidores de OAPT e aliscireno quando administrados concomitantemente (ver interacção com sumo de toranja).

*Sumo de toranja:* A administração de sumo de toranja com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e C<sub>max</sub> de aliscireno. A co-administração com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 61% na AUC de aliscireno e a co-administração com aliscireno 300 mg resultou num decréscimo de 38% na AUC de aliscireno. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que o sumo de toranja tem na inibição da captação de aliscireno, no tracto gastrointestinal, devido a inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico. Deste modo, devido ao risco de insuficiência terapêutica o sumo de toranja não deve ser tomado com Spriemo HCT.

*Furosemida*: quando o aliscireno foi administrado com furosemida, a AUC e  $C_{max}$  da furosemida foram reduzidas em 28% e 49%, respectivamente. É portanto recomendável que os efeitos sejam monitorizados quando se inicia ou se ajusta a terapêutica com furosemida, para evitar a possível subutilização em situações clínicas de sobrecarga de volume.

*Varfarina*: não foram avaliados os efeitos de aliscireno sobre a farmacocinética da varfarina.

*Ingestão de alimentos*: refeições com elevado teor de gordura demonstraram reduzir substancialmente a absorção de aliscireno.

#### Informação adicional sobre interações com hidroclorotiazida

Quando administrados concomitantemente, os seguintes medicamentos podem interagir com diuréticos tiazídicos:

*Lítio*: a depuração renal do lítio é diminuída pelas tiazidas, pelo que o risco de toxicidade do lítio pode ser aumentado pela hidroclorotiazida. A administração concomitante de lítio e hidroclorotiazida não é recomendada. Se esta associação for realmente necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis de lítio sérico durante o uso concomitante.

*Medicamentos que podem induzir torsades de pointes*: Devido ao risco de hipocaliemia, a hidroclorotiazida deverá ser administrada com precaução quando associada com medicamentos que possam induzir *torsades de pointes*, em particular antiarrítmicos Classe Ia e Classe III e alguns antipsicóticos.

*Medicamentos que afectam o nível sérico de sódio*: O efeito hiponatémico dos diuréticos pode ser intensificado através da administração concomitante de medicamentos tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. É necessária precaução na administração prolongada destes medicamentos.

*Aminas pressoras (p. ex. noradrenalina, adrenalina)*: A hidroclorotiazida pode reduzir a resposta às aminas pressoras tais como noradrenalina. O significado clínico deste efeito é incerto e não é suficiente para impedir a sua utilização.

*Digoxina ou outros glicosídeos digitálicos*: Podem ocorrer, como efeitos indesejáveis, hipocaliemia ou hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas, favorecendo o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos.

*Vitamina D e sais de cálcio*: A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou com sais de cálcio pode potenciar o aumento do cálcio sérico. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos poderá levar a hipercalcemia em doentes predispostos a hipercalcemia (p. ex. hiperparatiroidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malignas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

*Fármacos antidiabéticos (p. ex. insulina e fármacos antidiabéticos orais)*: As tiazidas podem alterar a tolerância à glucose. Pode ser necessário ajuste posológico do medicamento antidiabético (ver secção 4.4). A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

*Bloqueadores beta e diazóxido*: O uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com bloqueadores beta, pode aumentar o risco de hiperglicemia. Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o efeito hiperglicémico do diazóxido.

*Medicamentos usados no tratamento da gota:* Pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos uricosúricos uma vez que a hidroclorotiazida pode elevar o nível de ácido úrico sérico. Pode ser necessário o aumento da posologia do probenecida e ou da sulfimpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reacções de hipersensibilidade ao alopurinol.

*Fármacos anticolinérgicos e outros medicamentos que afectem a motilidade gástrica:* A biodisponibilidade dos diuréticos de tipo tiazídico pode ser aumentada por fármacos anticolinérgicos (p.ex. atropina, biperideno) aparentemente devido a uma redução da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico. Por outro lado, prevê-se que substâncias procinéticas tais como cisaprida podem diminuir a biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos.

*Amantadina:* As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reacções adversas causadas pela amantadina.

*Resinas de troca de iões:* A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é reduzida por colestiramina ou colestipol. Isto pode resultar em efeitos sub-terapêuticos dos diuréticos tiazídicos. Porém, o escalonamento da dosagem de hidroclorotiazida e resina de forma a que a hidroclorotiazida é administrada pelo menos 4 horas antes ou 4-6 horas após a administração de resinas irá potencialmente minimizar a interacção.

*Fármacos citotóxicos:* As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem reduzir a excreção renal de fármacos citotóxicos (p.ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielosuppressores.

*Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes:* As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, potenciam a acção de relaxantes musculares tais como os derivados do curare.

*Álcool, barbitúricos ou narcóticos:* A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com substâncias que também têm um efeito de redução da pressão arterial (p. ex. através da redução da actividade simpática do sistema nervoso central ou de vasodilatação directa) podem potenciar hipotensão ortostática.

*Metildopa:* Foram notificados casos pontuais de anemia hemolítica que ocorreram com a utilização concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.

*Agentes iodados de contraste:* Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe risco acrescido de insuficiência renal aguda especialmente com doses altas do produto iodado. Os doentes devem ser rehidratados antes da administração.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de aliscireno em mulheres grávidas. O aliscireno não foi teratogénico em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Outras substâncias com acção directa sobre o SRAA estiveram associadas a malformações fetais graves e nados-mortos quando utilizadas durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de acção farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio electrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada no edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclampsia devido ao risco de redução do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem um efeito benéfico sobre o curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada na hipertensão essencial em mulheres grávidas excepto em situações raras em que não seja possível utilizar outro tratamento.

Não foram efectuados estudos clínicos com esta associação, portanto Sprimeo HCT não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que planeiem engravidar e é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3). Deve ser iniciada terapêutica alternativa antes de planejar engravidar. Se for detectada gravidez durante a terapêutica, Sprimeo HCT deve ser interrompido, o mais rápido possível.

#### Amamentação

Desconhece-se se o aliscireno é excretado no leite materno. O aliscireno foi excretado no leite de ratos lactantes.

A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas originando diurese intensa podem inibir a produção de leite.

Não se recomenda o uso de Sprimeo HCT durante a amamentação. Se Sprimeo HCT for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não é provável que Sprimeo HCT afecte a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, sob o efeito de terapêutica anti-hipertensora podem, ocasionalmente, ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Associação aliscireno/hidroclorotiazida

A segurança de Sprimeo HCT foi avaliada em 9 ensaios clínicos com mais de 3.900 doentes, incluindo mais de 700 tratados durante mais de 6 meses, e 190 durante mais de 1 ano. A incidência de efeitos indesejáveis não demonstrou estar relacionada com o sexo, a idade, o índice de massa corporal, a raça ou a etnia. O tratamento com Sprimeo HCT resultou numa incidência global de reacções adversas com doses até 300 mg/25 mg semelhante à do placebo. Os efeitos indesejáveis foram geralmente de natureza ligeira e transitória e apenas esporadicamente foi necessário interrupção da terapêutica. A reacção adversa observada com Sprimeo HCT mais frequente foi diarreia. As reacções adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais de Sprimeo HCT (aliscireno e hidroclorotiazida) e listadas nos respectivos parágrafos dos componentes individuais podem ocorrer com Sprimeo HCT.

A frequência das reacções adversas medicamentosas apresentadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<b>Doenças gastrointestinais</b>
----------------------------------

Frequentes:	Diarreia
-------------	----------

*Diarreia:* a diarreia é um efeito indesejável relacionado com a dose do aliscireno. Em ensaios clínicos controlados, a incidência de diarreia em doentes tratados com Sprimeo HCT foi de 1,3% comparativamente com 1,4% dos doentes tratados com aliscireno ou 1,9% com hidroclorotiazida.

*Potássio sérico*: Num ensaio clínico alargado controlado com placebo, os efeitos opostos de aliscireno (150 mg ou 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) sobre o potássio sérico praticamente contrabalançaram-se em muitos doentes. Nos outros doentes, um ou o outro efeito pode ser dominante. Devem ser efectuadas determinações periódicas do potássio sérico para detectar possíveis desequilíbrios de electrólitos em doentes de risco, com intervalos regulares. (ver secções 4.4 e 4.5).

#### Informação adicional sobre os componentes individuais

Outras reacções adversas relatadas com cada um dos componentes individuais podem ocorrer com Sprimeo HCT mesmo se não observadas nos ensaios clínicos.

#### Aliscireno

A terapêutica com aliscireno até 300 mg resultou numa incidência global de reacções adversas semelhante ao placebo. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira e transitória e só raramente foi necessária interrupção do tratamento. A reacção adversa mais frequente é diarreia.

As reacções adversas conhecidas de aliscireno estão incluídas na tabela abaixo utilizando a mesma convenção descrita anteriormente para a associação fixa.

<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes:	Tonturas
<b>Vasculopatias</b>	
Pouco frequentes:	Hipotensão
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes:	Diarreia
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Raros:	Reacções de hipersensibilidade
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Pouco frequentes:	Erupção cutânea, reacções adversas cutâneas graves (RACG) incluindo necrólise epidérmica tóxica (NEP) e reacções da mucosa oral
Raros:	Angioedema
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes	Artralgia
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Pouco frequentes:	Insuficiência renal aguda, compromisso renal
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Pouco frequentes:	Edema periférico
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Frequentes:	Hipercaliemia
Raros:	Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito
Raros:	Aumento dos níveis de creatinina no sangue

Observou-se angioedema e reacções de hipersensibilidade durante a terapêutica com aliscireno. Em ensaios clínicos controlados, o angioedema e as reacções de hipersensibilidade ocorreram raramente durante a terapêutica com aliscireno com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou comparadores.

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) durante a experiência pós-comercialização. Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da ECA ou ARA).

Reacções de hipersensibilidade foram também notificadas na experiência após comercialização.

Na eventualidade de quaisquer sinais sugestivos de uma reacção de hipersensibilidade/angioedema (em particular dificuldade em respirar ou engolir, erupção cutânea, prurido, urticária ou edema da face, extremidades, olhos, lábios e/ou língua, tonturas) os doentes devem interromper o tratamento e contactar o médico (ver secção 4.4).

Foi comunicada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reacção de hipersensibilidade.

*Hemoglobina e hematócrito:* observaram-se reduções ligeiras da hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/l e 0,16% de volume, respectivamente). Nenhum doente interrompeu a terapêutica devido a anemia. Este efeito é também observado com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, tais como IECA e ARA.

*Potássio sérico:* foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com acção sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a co-administração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos electrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Durante a experiência pós-comercialização, foi notificada disfunção renal e casos de insuficiência renal aguda em doentes de risco (ver secção 4.4). Foram também notificados casos de edema periférico, aumento de creatinina no sangue e reacções adversas cutâneas graves (RACG) incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET) e reacções da mucosa oral.

### Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida tem sido extensivamente prescrita há muitos anos, frequentemente em doses superiores às incluídas em Sprimeo HCT. As seguintes reacções adversas têm sido notificadas em doentes tratados com diuréticos tiazídicos isoladamente, incluindo hidroclorotiazida:

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Raros:	Trombocitopenia, por vezes com púrpura
Muito raros:	Agranulocitose, depressão da medula óssea, anemia hemolítica, leucopenia
Desconhecido:	Anemia aplástica
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Muito raros:	Hipersensibilidade
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes:	Hipocalemia
Frequentes:	Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Raros:	Hipercalcaemia, hiperglicemia, deterioração do estado metabólico do diabético
Muito raros:	Alcalose hipoclorémica
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Raros:	Depressão, perturbações do sono
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Raros:	Tonturas, cefaleias, parestesia
<b>Afecções oculares</b>	
Raros:	Alterações da visão
Desconhecido:	Glaucoma agudo do ângulo fechado
<b>Cardiopatias</b>	
Raros:	Arritmias cardíacas
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes:	Hipotensão ortostática
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Muito raros:	Dificuldade respiratória (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes:	Perda de apetite, náuseas ligeiras e vômitos
Raros:	Desconforto abdominal, obstipação, diarreia
Muito raros:	Pancreatite
<b>Afecções hepatobiliares</b>	
Raros:	Colestase intrahepática, icterícia
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes:	Urticária e outras formas de erupção cutânea
Raros:	Reacções de fotosensibilidade
Muito raros:	Reacções do tipo lúpus eritematoso, reactivação do lúpus eritematoso cutâneo, vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica
Desconhecido:	Eritema multiforme
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Desconhecido:	Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Desconhecido:	Disfunção renal, insuficiência renal aguda
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Frequentes:	Impotência
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Desconhecido:	Astenia, pirexia
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes:	Aumento do colesterol e dos triglicéridos
Raros:	Glicosúria

## 4.9 Sobredosagem

Não existe informação disponível sobre o tratamento de sobredosagem com Sprimeo HCT. As manifestações mais prováveis de sobredosagem seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensor do aliscireno.

A sobredosagem com hidroclorotiazida está associada com depleção de electrólitos (hipocaliemia, hipocloremia, hiponatremia) e desidratação como resultado de diurese excessiva. Os sinais mais frequentes e sintomas de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode provocar espasmos musculares e/ou arritmias cardíacas acentuadas associadas ao uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou certos medicamentos antiarrítmicos. Se ocorrer hipotensão sintomática deve iniciar-se terapêutica de suporte.

Num estudo efectuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (< 2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de sobre-exposição a aliscireno.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da renina (aliscireno) associação com diuréticos (hidroclorotiazida), código ATC: C09XA52

Sprimeo HCT combina duas substâncias antihipertensoras para controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: aliscireno pertence à classe dos inibidores directos da renina e a hidroclorotiazida à classe dos diuréticos tiazídicos. A associação destas substâncias com mecanismos de acção complementares produz um efeito antihipertensor aditivo, produzindo uma maior redução da pressão arterial do que os componentes isoladamente.

#### Aliscireno

O aliscireno é um inibidor directo, activo por via oral, não-péptido, potente e selectivo da renina humana.

Ao inibir a enzima renina, o aliscireno inibe o SRAA no ponto de activação, bloqueando a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Enquanto outros fármacos com acção sobre o SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA)) originam um aumento compensatório da actividade da renina plasmática (ARP), a terapêutica com aliscireno reduz a ARP em doentes hipertensos entre 50 a 80%. Reduções semelhantes foram observadas quando o aliscireno foi associado a outros fármacos anti-hipertensores. Actualmente desconhecem-se as implicações clínicas dos efeitos sobre a ARP.

Em doentes hipertensos, a administração única diária de aliscireno nas doses de 150 mg e de 300 mg, produziu reduções dependentes da dose, tanto na pressão sistólica como na pressão diastólica, que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas (mantendo o benefício na madrugada), com uma relação vale-pico média para resposta diastólica até 98%, para a dose de 300 mg. Foi observado 85 a 90% do efeito máximo na redução da pressão arterial, após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante um tratamento prolongado e independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia.

Estão disponíveis estudos com a terapêutica de associação de aliscireno associado ao diurético hidroclorotiazida, ao bloqueador do canal do cálcio amlodipina e ao bloqueador beta atenolol. Estas associações foram eficazes e bem toleradas.

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos ( $\geq 65$  anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto que a diarreia foi mais frequente com o tratamento com aliscireno do que com ramipril (6,6% vs 5,0%).

Num estudo de 8 semanas em 754 hipertensos idosos ( $\geq 65$  anos) e doentes muito idosos (30%  $\geq 75$  anos) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detectado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

Não houve evidência de hipotensão após a primeira dose nem de efeitos sobre a frequência cardíaca em doentes tratados em ensaios clínicos controlados. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores basais após algumas semanas, sem evidência de exacerbação de efeito na pressão arterial ou ARP.

Num estudo de 36 semanas incluindo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquémica, não foram detectadas alterações no que respeita o remodelamento ventricular diagnosticado pelo volume sistólico final ventricular esquerdo com aliscireno comparativamente com placebo em associação a terapêutica de base.

As taxas combinadas de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente, acidente vascular cerebral e morte súbita com reanimação foram semelhantes no grupo de aliscireno e no grupo de placebo. Contudo, em doentes que receberam aliscireno houve uma taxa significativamente superior de hipercalemia, hipotensão e disfunção renal comparativamente com o grupo de placebo.

O benefício cardiovascular e ou renal de aliscireno foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, em 8.606 doentes com diabetes tipo 2 e doença crónica renal (evidenciada por proteinúria e/ou TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) com ou sem doença cardíaca. Na maioria dos doentes a pressão arterial encontrava-se bem controlada no início do estudo. O objectivo primário foi um conjunto de complicações renais e cardiovasculares.

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos receptores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados preliminares do estudo indicaram uma taxa de risco para o objectivo primário de 1,09 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95%: entre 0,97, 1,22, bilateral  $p=0,17$ ). Além disso, observou-se um aumento de incidência de acontecimentos adversos graves com aliscireno comparativamente com placebo, complicações renais (4,7% *versus* 3,3%), hipercalemia (36,9% *versus* 27,1%), hipotensão (18,4% *versus* 14,6%) e acidente vascular cerebral (2,7% *versus* 2,0%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral não fatal foi maior em doentes com compromisso renal.

### Hidroclorotiazida

O local de acção dos diuréticos tiazídicos reside, principalmente, no túbulo contornado distal renal. Foi demonstrado que existe um receptor de elevada afinidade no cortex renal, como local de ligação principal para a acção diurética da tiazida e inibição do transporte de NaCl no túbulo contornado distal. O mecanismo de acção das tiazidas processa-se por inibição do co-transporte de Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> competindo para o local de ligação do Cl<sup>-</sup>, afectando assim os mecanismos de reabsorção dos electrólitos: directamente por aumento da excreção de sódio e cloretos numa quantidade aproximadamente idêntica e indirectamente, pela redução do volume plasmático por esta acção diurética com aumentos consequentes da actividade da renina plasmática, secreção de aldosterona e perda urinária de potássio, e uma diminuição do potássio sérico.

### Aliscireno/hidroclorotiazida

Mais de 3.900 doentes hipertensos receberam Sprimeo HCT uma vez por dia em ensaios clínicos.

Em doentes hipertensos, a administração de Sprimeo HCT uma vez por dia provocou reduções dependentes da dose tanto na pressão arterial sistólica como na pressão arterial diastólica que se mantiveram durante todo o intervalo entre doses de 24 horas. O efeito antihipertensor manifesta-se claramente dentro de 1 semana e o efeito máximo é geralmente evidente em 4 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante terapêutica de longa duração e foi independente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. O efeito antihipertensor de uma única dose da associação manteve-se durante 24 horas. Após interrupção da terapêutica com aliscireno (aliscireno com ou sem associação de hidroclorotiazida), o retorno aos valores iniciais da pressão arterial foi gradual (3-4 semanas) sem evidência de efeito *rebound*.

Sprimeo HCT foi estudado num ensaio controlado com placebo incluindo 2.762 doentes hipertensos com pressão arterial diastólica  $\geq 95$  mmHg e  $< 110$  mmHg (pressão arterial inicial média de 153,6/99,2 mmHg). Neste estudo, Sprimeo HCT em doses de 150 mg/12,5 mg até 300 mg/25 mg produziu reduções da pressão arterial (sistólica/diastólica) de 17,6/11,9 mmHg até 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, comparativamente com 7,5/6,9 mmHg com placebo. As maiores reduções na pressão arterial com estas doses em associação foram também significativamente maiores do que as doses respectivas de aliscireno e hidroclorotiazida quando utilizadas em monoterapia. A associação de aliscireno e hidroclorotiazida neutralizou o aumento reactivo da ARP provocado pela hidroclorotiazida.

Quando administrado em doentes hipertensos com pressão arterial marcadamente elevada (pressão arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 100$  mmHg) num ensaio controlado com placebo, Sprimeo HCT em doses de 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg administrado sem aumento de dose da monoterapia demonstrou taxas de controlo da pressão arterial sistólica/diastólica ( $< 140/90$  mmHg) significativamente maiores ( $< 140/90$  mmHg) comparativamente com as respectivas monoterapias. Nesta população, Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg produziu uma redução dependente da dose da pressão arterial sistólica/diastólica de 20,6/12,4 mmHg até 24,8/14,5 mmHg, que foram significativamente superiores às das respectivas monoterapias. A segurança da terapêutica de associação foi semelhante à das respectivas monoterapias independentemente da gravidade da hipertensão ou da presença ou ausência de risco cardiovascular adicional. A hipotensão e as reacções adversas relacionadas foram pouco frequentes com a terapêutica de associação sem aumento de incidência em doentes idosos.

Num ensaio aleatorizado com 880 doentes, que não responderam adequadamente à terapêutica com 300 mg de aliscireno, a associação de aliscireno/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg produziu reduções na pressão arterial sistólica/pressão arterial diastólica de 15,8/11,0 mmHg, que foram significativamente superiores à monoterapia com aliscireno 300 mg. Num estudo aleatorizado com 722 doentes sem resposta adequada à terapêutica com hidroclorotiazida 25 mg, a associação de aliscireno/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg produziu reduções na pressão arterial sistólica/pressão arterial diastólica de 16,78/10,7 mmHg, que foram significativamente superiores às obtidas com hidroclorotiazida 25 mg em monoterapia.

Num outro ensaio clínico, a eficácia e segurança de Sprimeo HCT foram também avaliadas em 489 doentes hipertensos obesos não respondedores a hidroclorotiazida 25 mg (valores basais de pressão arterial sistólica/diastólica 149,4/96,8 mmHg). Nesta população difícil de tratar, Sprimeo HCT produziu uma redução na pressão arterial (sistólica/diastólica) de 15,8/11,9 mmHg comparativamente com 15,4/11,3 mmHg para irbesartan/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg para amlodipina/hidroclorotiazida e 8,6/7,9 mmHg para hidroclorotiazida em monoterapia, com segurança semelhante a hidroclorotiazida em monoterapia.

Num estudo aleatorizado com 183 doentes com hipertensão grave (pressão arterial diastólica média na posição sentada  $\geq 105$  e  $< 120$  mmHg), a terapêutica com aliscireno em associação a hidroclorotiazida 25 mg demonstrou ser segura e eficaz na redução da pressão arterial.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Aliscireno

#### Absorção

Após absorção oral, o pico de concentração plasmática de aliscireno atinge-se após 1-3 horas. A biodisponibilidade absoluta de aliscireno é aproximadamente 2-3%. Refeições com elevado teor de gordura reduzem a  $C_{max}$  em 85% e a AUC em 70%. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido em 5-7 dias após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 2 vezes maiores do que a dose inicial.

#### Distribuição

Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 135 litros, indicando que o aliscireno se distribui extensamente pelo espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas do aliscireno é moderada (47-51%) e independente da concentração.

#### Metabolismo e eliminação

A semi-vida média é de cerca de 40 horas (intervalo entre 34-41 horas). O aliscireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (recuperação da dose radioactiva oral = 91%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

#### Linearidade

O aumento da exposição ao aliscireno foi ligeiramente superior ao aumento proporcional da dose. Após administração única de doses de 75 a 600 mg, a duplicação da dose resulta num aumento da AUC e  $C_{max}$  de ~2,3 e 2,6-vezes, respectivamente. Os mecanismos responsáveis pelo desvio à proporcionalidade da dose não foram identificados. Um mecanismo possível é a saturação dos veículos no ponto de absorção ou na via de eliminação hepatobiliar.

### Hidroclorotiazida

#### Absorção

A absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida ( $T_{max}$  de aproximadamente 2 h). O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

O efeito dos alimentos na absorção da hidroclorotiazida, se existir, tem pouco significado clínico. A biodisponibilidade absoluta de hidroclorotiazida é de 70% após a administração oral.

#### Distribuição

O volume de distribuição aparente é de 4-8 l/kg. A hidroclorotiazida em circulação está ligada às proteínas séricas (40-70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula nos eritrocitos, aproximadamente 3 vezes o nível plasmático.

### Metabolismo e eliminação

A hidroclorotiazida é predominantemente eliminada como composto inalterado. A hidroclorotiazida é eliminada do plasma com uma semi-vida média de 6 a 15 horas na fase terminal da excreção. Não existem alterações na cinética da hidroclorotiazida em doses repetidas e a acumulação é mínima quando administrada uma vez ao dia. Mais de 95% da dose absorvida é excretada na urina sob a forma de composto inalterado. A depuração renal é composta por filtração passiva e secreção activa para o túbulo renal.

### Aliscireno/hidroclorotiazida

Após administração de comprimidos de Sprimeo HCT, o tempo de concentração mediano de pico plasmático é cerca de 1 hora para o aliscireno e 2,5 horas para a hidroclorotiazida.

A taxa e extensão da absorção de Sprimeo HCT são equivalentes às da biodisponibilidade de aliscireno e hidroclorotiazida quando administrados em monoterapia. Foi observado um efeito dos alimentos semelhante tanto para o Sprimeo HCT como para as monoterapias individuais.

### Características dos doentes

Sprimeo HCT demonstrou ser um tratamento anti-hipertensor de toma única diária eficaz em doentes adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A farmacocinética de aliscireno não foi significativamente afectada em doentes com doença hepática ligeira a moderada. Consequentemente, não é necessário ajuste posológico inicial de Sprimeo HCT em doentes com afecção hepática ligeira a moderada. Não existe informação disponível sobre doentes com afecção hepática grave tratados com Sprimeo HCT. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com afecção hepática grave (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste posológico inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Na presença de compromisso renal, os picos plasmáticos médios e os valores AUC de hidroclorotiazida estão aumentados e a taxa de excreção urinária está diminuída. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, observou-se um aumento de 3 vezes na AUC de hidroclorotiazida. Em doentes com compromisso renal grave observou-se um aumento na AUC de 8 vezes. Sprimeo HCT é contra-indicado em doentes com anúria ou compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e o uso concomitante de Sprimeo HCT com ARA e IECA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3).

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em doentes com doença renal terminal em hemodiálise. A administração de uma dose oral única de 300 mg de aliscireno esteve associada a alterações muito pequenas na farmacocinética de aliscireno (alterações na C<sub>max</sub> inferiores a 1,2 vezes; aumento na AUC até 1,6 vezes) comparativamente com indivíduos saudáveis equiparados. O momento da hemodiálise não alterou significativamente a farmacocinética do aliscireno em doentes com DRT. Assim, se a administração de aliscireno a doentes com DRT em hemodiálise for considerada necessária, não é necessário ajuste de dose nestes doentes. Contudo, a utilização de aliscireno não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

Não é necessário ajuste posológico inicial de Sprimeo HCT em doentes idosos. Dados limitados sugerem que a depuração sistémica da hidroclorotiazida sofre uma redução tanto nos idosos saudáveis como nos idosos hipertensos, quando comparados com voluntários saudáveis jovens.

Não existem dados de farmacocinética disponíveis na população pediátrica.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos farmacológicos de segurança com aliscireno não revelaram quaisquer efeitos sobre a função nervosa central, respiratória ou cardiovascular. Os resultados durante os estudos de toxicidade repetida em animais foram consistentes com o conhecido potencial de irritação local ou os efeitos farmacológicos esperados do aliscireno. Não foi detectado potencial carcinogénico no aliscireno num estudo de 2 anos em ratos e num estudo de 6 meses em ratinhos transgénicos. Um adenoma colónico e um adenocarcinoma cecal registados em ratos com a dose de 1.500 mg/kg/dia não foram estatisticamente significativos. O aliscireno não revelou potencial mutagénico, toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram afectados em ratos.

Os estudos pré-clínicos que sustentam a administração de hidroclorotiazida em seres humanos incluíram ensaios *in vitro* de genotoxicidade e toxicidade na reprodução e estudos de carcinogenicidade em roedores. Está disponível extensa informação clínica sobre hidroclorotiazida e esta informação encontra-se reflectida nas respectivas secções.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade de 2 e 13 semanas foram consistentes com os observados anteriormente nos estudos com aliscireno e hidroclorotiazida em monoterapia. Não se observaram efeitos novos ou inesperados com relevância para a utilização em seres humanos. Observou-se um aumento de vacuolização celular da zona glomerular da glândula supra-renal num estudo de toxicidade de 13 semanas em ratos. Estes efeitos foram observados em animais tratados com hidroclorotiazida mas não nos animais que receberam aliscireno em monoterapia ou excipiente. Não houve evidência de que este efeito fosse aumentado com a associação aliscireno/hidroclorotiazida uma vez que este efeito apenas foi observado com muito pouca gravidade em todos os animais.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Lactose mono-hidratada  
Amido de trigo  
Povidona  
Esterato de magnésio  
Sílica coloidal anidra  
Talco

#### Revestimento:

Talco  
Hipromelose  
Macrogol  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

24 meses

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PA/Alu/PVC - Alu:

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50 ou 56 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 90, 98 ou 280 comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimidos.

Embalagens unitárias (blister perfurado com dose unitária) contendo 56 x 1 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 280 comprimidos.

Embalagens múltiplas (blister perfurado com dose unitária) contendo 98 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações e dosagens.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/061-080

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

23.06.2011

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância, apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

### Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância, de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado e quaisquer atualizações subsequentes do PGR adotadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a atualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco.
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

## **• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OBRIGAÇÃO DE REALIZAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO**

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
O Titular da AIM deve submeter os resultados finais e o relatório do estudo da fase do tratamento activo do estudo ALTITUDE quando disponível.	31 de Julho de 2012
O Titular da AIM deve submeter um Plano de Gestão do Risco actualizado (PGR) que descreva adequadamente todas as preocupações de segurança, as actividades de farmacovigilância e as intervenções concebidas para identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos.	Dentro de um mês após a Decisão da Comissão

Medicamento já não autorizado

*Medicamento já não autorizado*

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

**A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM INDIVIDUAL CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos revestidos por película  
14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
50 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película  
98 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/010	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/011	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/012	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/013	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/014	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/015	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/016	56 comprimidos revestidos por película (56x1; blister perfurado com dose unitária)
EU/1/11/683/017	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/018	98 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR PARA EMBALAGEM UNITÁRIA CONTENDO *BLISTERS*  
PA/ALU/PVC**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos revestidos por película  
14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
50 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/001	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/002	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/003	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/004	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/005	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/006	56 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**BLISTER (CALENDÁRIO) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spriemo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Segunda-feira  
Terça-feira  
Quarta-feira  
Quinta-feira  
Sexta-feira  
Sábado  
Domingo

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)CONTENDO *BLISTERS* DE PVC/PCTFE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spriemo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
49 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/020

280 comprimidos revestidos por película (20x14)

EU/1/11/683/019

98 comprimidos revestidos por película (2x49; blister perfurado com dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)  
CONTENDO *BLSTERS* DE PA/ALU/PVC**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
30 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 30 comprimidos.  
49 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/009	280 comprimidos revestidos por película (20x14)
EU/1/11/683/007	90 comprimidos revestidos por película (3x30)
EU/1/11/683/008	98 comprimidos revestidos por película (2x49)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)  
CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

98 comprimidos revestidos por película  
Embalagens múltiplas contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
280 comprimidos revestidos por película  
Embalagens múltiplas contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/019	98 comprimidos revestidos por película (2x49; blister perfurado com dose unitária)
EU/1/11/683/020	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)  
CONTENDO *BLISTERS* DE PA/ALU/PVC**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

98 comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
280 comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
90 comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 30 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/008	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/11/683/009	280 comprimidos revestidos por película (20x14)
EU/1/11/683/007	90 comprimidos revestidos por película (3x30)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM INDIVIDUAL CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos revestidos por película  
14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
50 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película  
98 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/030	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/031	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/032	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/033	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/034	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/035	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/036	56 comprimidos revestidos por película (56x1; blister perfurado com dose unitária)
EU/1/11/683/037	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/038	98 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR PARA EMBALAGEM UNITÁRIA CONTENDO *BLISTERS*  
PA/ALU/PVC**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos revestidos por película  
14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
50 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/021	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/022	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/023	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/024	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/025	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/026	56 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**BLISTER (CALENDÁRIO) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spriemo HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Segunda-feira  
Terça-feira  
Quarta-feira  
Quinta-feira  
Sexta-feira  
Sábado  
Domingo

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)CONTENDO *BLISTERS* DE PVC/PCTFE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
49 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/040

280 comprimidos revestidos por película (20x14)

EU/1/11/683/039

98 comprimidos revestidos por película (2x49; blister perfurado com dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)  
CONTENDO *BLSTERS* DE PA/ALU/PVC**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
30 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 30 comprimidos.  
49 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/029	280 comprimidos revestidos por película (20x14)
EU/1/11/683/027	90 comprimidos revestidos por película (3x30)
EU/1/11/683/028	98 comprimidos revestidos por película (2x49)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)  
CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Primeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

98 comprimidos revestidos por película  
Embalagens múltiplas contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
280 comprimidos revestidos por película  
Embalagens múltiplas contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/039	98 comprimidos revestidos por película (2x49; blister perfurado com dose unitária)
EU/1/11/683/040	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)  
CONTENDO *BLISTERS* DE PA/ALU/PVC**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

98 comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
280 comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
90 comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 30 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/028	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/11/683/029	280 comprimidos revestidos por película (20x14)
EU/1/11/683/027	90 comprimidos revestidos por película (3x30)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM INDIVIDUAL CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos revestidos por película  
14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
50 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película  
98 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/050	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/051	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/052	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/053	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/054	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/055	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/056	56 comprimidos revestidos por película (56x1; blister perfurado com dose unitária)
EU/1/11/683/057	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/058	92 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR PARA EMBALAGEM UNITÁRIA CONTENDO *BLISTERS*  
PA/ALU/PVC**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos revestidos por película  
14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
50 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/041	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/042	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/043	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/044	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/045	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/046	56 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**BLISTER (CALENDÁRIO) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Segunda-feira  
Terça-feira  
Quarta-feira  
Quinta-feira  
Sexta-feira  
Sábado  
Domingo

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)CONTENDO *BLISTERS* DE PVC/PCTFE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
49 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/060

280 comprimidos revestidos por película (20x14)

EU/1/11/683/059

98 comprimidos revestidos por película (2x49; blister perfurado com dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)  
CONTENDO *BLSTERS* DE PA/ALU/PVC**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
30 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 30 comprimidos.  
49 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/049	280 comprimidos revestidos por película (20x14)
EU/1/11/683/047	90 comprimidos revestidos por película (3x30)
EU/1/11/683/048	98 comprimidos revestidos por película (2x49)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)  
CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

98 comprimidos revestidos por película  
Embalagens múltiplas contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
280 comprimidos revestidos por película  
Embalagens múltiplas contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/059	98 comprimidos revestidos por película (2x49; blister perfurado com dose unitária)
EU/1/11/683/060	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)  
CONTENDO *BLISTERS* DE PA/ALU/PVC**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

98 comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
280 comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
90 comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 30 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/048	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/11/683/049	280 comprimidos revestidos por película (20x14)
EU/1/11/683/047	90 comprimidos revestidos por película (3x30)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM INDIVIDUAL CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos revestidos por película  
14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
50 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película  
98 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/070	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/071	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/072	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/073	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/074	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/075	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/076	56 comprimidos revestidos por película (56x1; blister perfurado com dose unitária)
EU/1/11/683/077	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/078	92 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR PARA EMBALAGEM UNITÁRIA CONTENDO *BLISTERS*  
PA/ALU/PVC**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos revestidos por película  
14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
50 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/061	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/062	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/063	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/064	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/065	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/683/066	56 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**BLISTER (CALENDÁRIO) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spriemo HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Segunda-feira  
Terça-feira  
Quarta-feira  
Quinta-feira  
Sexta-feira  
Sábado  
Domingo

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)CONTENDO *BLISTERS* DE PVC/PCTFE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
49 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/080

280 comprimidos revestidos por película (20x14)

EU/1/11/683/079

98 comprimidos revestidos por película (2x49; blister perfurado com dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)  
CONTENDO *BLSTERS* DE PA/ALU/PVC**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
30 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 30 comprimidos.  
49 comprimidos revestidos por película  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/069	280 comprimidos revestidos por película (20x14)
EU/1/11/683/067	90 comprimidos revestidos por película (3x30)
EU/1/11/683/068	98 comprimidos revestidos por película (2x49)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)  
CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

98 comprimidos revestidos por película  
Embalagens múltiplas contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
280 comprimidos revestidos por película  
Embalagens múltiplas contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/079	98 comprimidos revestidos por película (2x49; blister perfurado com dose unitária)
EU/1/11/683/080	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)  
CONTENDO *BLISTERS* DE PA/ALU/PVC****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e amido de trigo.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

98 comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
280 comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
90 comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 30 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/683/068	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/11/683/069	280 comprimidos revestidos por película (20x14)
EU/1/11/683/067	90 comprimidos revestidos por película (3x30)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película**  
**Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película**  
**Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película**  
**Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película**  
Aliscireno/hidroclorotiazida

### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### **Neste folheto:**

1. O que é Sprimeo HCT e para que é utilizado
2. Antes de tomar Sprimeo HCT
3. Como tomar Sprimeo HCT
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Sprimeo HCT
6. Outras informações

### **1. O QUE É SPRIMEO HCT E PARA QUE É UTILIZADO**

Sprimeo HCT comprimidos contém duas substâncias activas, denominadas aliscireno e hidroclorotiazida. Ambas as substâncias ajudam a controlar a tensão arterial elevada (hipertensão).

Aliscireno é uma substância que pertence a uma nova classe de medicamentos, denominados inibidores da renina. Estes reduzem a quantidade de angiotensina II que o organismo pode produzir. A angiotensina II provoca constrição dos vasos sanguíneos, o que aumenta a tensão arterial. Reduzindo a quantidade de angiotensina II facilita-se o relaxamento dos vasos sanguíneos o que reduz a tensão arterial.

Hidroclorotiazida pertence a uma classe de medicamentos denominada diuréticos tiazídicos. Hidroclorotiazida aumenta a produção de urina, o que também reduz a tensão arterial.

A hipertensão arterial aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se mantida durante um período prolongado, pode danificar os vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou compromisso renal. Reduzir a tensão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas doenças.

Sprimeo HCT é utilizado para tratar a tensão arterial elevada.

## 2. ANTES DE TOMAR SPRIMEO HCT

### Não tome Sprimeo HCT

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao aliscireno ou à hidroclorotiazida, a medicamentos derivados das sulfonamidas (medicamentos para tratar infecções pulmonares ou urinárias) ou a qualquer outro componente de Sprimeo HCT. Se pensa que pode ser alérgico, não tome Sprimeo HCT e consulte o seu médico.
  - se apresentou as seguintes formas de angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos ou pés, olhos lábios e/ou língua):
    - angioedema quando tomou aliscireno.
    - angioedema hereditário.
    - angioedema sem qualquer causa conhecida.
  - se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Sprimeo HCT no início da gravidez – Ver secção Gravidez).
  - se estiver grávida de três a nove meses.
  - se sofrer de doença no fígado grave ou problemas renais graves.
  - se é incapaz de produzir urina (anúria).
  - se os níveis de potássio ou sódio no sangue forem demasiado baixos apesar do tratamento.
  - se o nível de cálcio no sangue for demasiado alto apesar do tratamento.
  - se tiver gota (cristais de ácido úrico nas articulações).
  - se estiver a tomar ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para prevenir a rejeição do órgão ou noutras situações, p. ex. artrite reumatóide ou dermatite atópica), itraconazol (um medicamento utilizado para tratar infecções fúngicas) ou quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo cardíaco).
  - se tem diabetes *mellitus* ou compromisso da função renal e estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
    - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos receptores da angiotensina” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.

**Se alguma destas situações de aplica a si, não tome Sprimeo HCT e consulte o seu médico.**

### Tome especial cuidado com Sprimeo HCT

- se sofrer de doença renal o seu médico irá avaliar cuidadosamente se o Sprimeo HCT é adequado a si e pode querer monitorizá-lo cuidadosamente.
  - se tiver sido sujeito a transplante renal.
  - se sofrer de doença no fígado.
  - se sofrer de doença cardíaca.
  - se já apresentou angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos ou pés, olhos lábios e/ou língua). Se isto acontecer, pare de tomar Sprimeo HCT e contacte o seu médico.
  - se tiver diabetes (nível elevado de açúcar no sangue).
  - se tiver níveis elevados de colesterol ou triglicéridos no sangue.
  - se sofrer de uma doença denominada lúpus eritematoso (também conhecida por “lúpus” ou “LES”).
  - se sofrer de alergia ou asma.
  - se estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
    - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos receptores da angiotensina” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.

- se tiver uma dieta pobre em sal.
- se tiver sinais ou sintomas tais como sede anormal, boca seca, fraqueza geral, sonolência, fraqueza muscular ou câibras, náuseas, vômitos, ou ritmo cardíaco anormalmente acelerado que podem ser indicativos de um efeito excessivo da hidroclorotiazida (presente em Sprimeo HCT).
- se tiver reacções cutâneas tais como erupção cutânea após exposição solar.
- se tiver visão diminuída ou dor ocular. Estes podem ser sintomas do aumento da pressão nos seus olhos e podem ocorrer horas a semanas após ter tomado Sprimeo HCT. Se não for tratado poderá originar perda permanente da visão.

**Informe o seu médico se alguma destas situações se aplicar a si.**

Deve informar o seu médico se pensa que pode estar (ou que pode vir a estar) grávida. Sprimeo HCT não está recomendado no início da gravidez, e não pode ser tomado se estiver grávida de mais de 3 meses, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção sobre Gravidez).

Não é recomendada a utilização de Sprimeo HCT em crianças e adolescentes até 18 anos.

**Ao tomar Sprimeo HCT com outros medicamentos**

**Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.**

É especialmente importante informar o seu médico se estiver a tomar os seguintes medicamentos:

- lítio (um medicamento utilizado no tratamento de alguns tipos de depressão).
- medicamentos ou substâncias que aumentem o nível de potássio no sangue. Tais como suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina.
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de potássio no sangue, tais como diuréticos, corticosteróides, laxantes, carbenoxolona, anfotericina ou penicilina G.
- medicamentos que podem induzir “*torsades de pointes*” (batimento cardíaco irregular), tais como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas de coração) e alguns antipsicóticos.
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de sódio no sangue, tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos (carbamazepina).
- medicamentos usados para alívio da dor, especialmente medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides (AINES), incluindo inibidores selectivos da ciclooxigenase-2 (inibidores Cox-2).
- medicamentos para reduzir a pressão arterial, incluindo metildopa.
- medicamentos para aumentar a pressão arterial tais como noradrenalina ou adrenalina.
- digoxina ou outros glicosídeos digitálicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas do coração).
- vitamina D e sais de cálcio.
- medicamentos para o tratamento da diabetes (fármacos orais tais como metformina ou insulinas).
- medicamentos que podem aumentar os níveis de açúcar no sangue tais como beta-bloqueadores e diazoxida.
- medicamentos para o tratamento da gota, tais como alopurinol.
- fármacos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratamento de vários distúrbios tais como espasmos gastrointestinais, espasmos urinários na bexiga, asma, enjoo do movimento, espasmos musculares, doença de Parkinson e como auxiliar de anestesia).
- amantadina (um medicamento utilizado para tratamento da doença de Parkinson, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus).
- colestiramina, colestipol ou outras resinas (substâncias usadas sobretudo para tratamento de níveis elevados de gorduras no sangue).

- medicamentos citotóxicos (usados para tratamento de cancro), tais como metotrexato ou ciclofosfamida.
- relaxantes musculares (medicamentos utilizados para relaxar os músculos que são utilizados durante operações).
- álcool, comprimidos para dormir e anestésicos (fármacos utilizados durante a cirurgia ou outros procedimentos).
- meios de contraste iodados (agentes utilizados em exames radiológicos).
- medicamentos para a artrite.

**O seu médico pode ter necessidade de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções se estiver a tomar um dos seguintes medicamentos:**

- furosemida, um medicamento pertencente ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida.
- alguns medicamentos para tratamento de infeções, tais como cetoconazol.
- verapamilo, um medicamento utilizado para baixar a tensão arterial, corrigir o ritmo cardíaco ou tratar a angina de peito.

**Ao tomar Sprimeo HCT com alimentos e bebidas**

Deve tomar Sprimeo HCT uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar Sprimeo HCT com sumo de toranja.

**Gravidez**

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente irá aconselhá-la a interromper Sprimeo HCT antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Sprimeo HCT. Sprimeo HCT não está recomendado durante a gravidez e não pode ser tomado quando tiver mais de 3 meses de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

**Aleitamento**

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Sprimeo HCT não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**

Tal como muitos outros medicamentos utilizados para tratamento da tensão arterial elevada, este medicamento pode fazê-lo sentir-se tonto. Se tiver este sintoma não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas.

**Informações importantes sobre alguns componentes de Sprimeo HCT**

Sprimeo HCT contém lactose (açúcar do leite). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Sprimeo HCT contém amido de trigo. Adequado para indivíduos com doença celíaca. Doentes com alergia ao trigo (diferente da doença celíaca) não devem tomar este medicamento.

### 3. COMO TOMAR SPRIMEO HCT

Tome Sprimeo HCT sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose inicial habitual de Sprimeo HCT é de um comprimido por dia. Engolir o comprimido inteiro com um pouco de água. Deve tomar Sprimeo HCT uma vez por dia com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Sprimeo HCT não deve ser tomado com sumo de toranja. Durante o tratamento, o seu médico pode ajustar a dose dependendo da resposta da tensão arterial.

Sprimeo HCT pode ter-lhe sido prescrito por o seu anterior tratamento não estar a baixar a tensão arterial suficientemente. Se for este o caso, o seu médico dir-lhe-á como mudar para o tratamento com Sprimeo HCT.

#### **Se tomar mais Sprimeo HCT do que deveria**

Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos de Sprimeo HCT, contacte imediatamente o seu médico. Pode necessitar de cuidados médicos.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Sprimeo HCT**

Caso se esqueça de tomar uma dose deste medicamento, tome-a assim que se lembrar e depois tome a dose seguinte à hora habitual. Se se lembrar quase à hora em que deveria tomar a dose seguinte tome apenas essa. **Não tome** uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma só vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Não pare de tomar este medicamento, mesmo se se estiver a sentir bem (a menos que o seu médico lhe diga para o fazer).

Os doentes com hipertensão arterial, na maioria dos casos, não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exactamente como o seu médico lhe recomenda, de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos secundários. Consulte o seu médico mesmo que se esteja a sentir bem.

**Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.**

### 4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Sprimeo HCT pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico. Pode ter de parar de tomar Sprimeo HCT.

Os efeitos secundários relatados em ensaios clínicos em doentes tratados com Sprimeo HCT foram:  
Frequentes (que afectam menos de 1 em 10 doentes):

- Diarreia.

Tal como com qualquer associação de duas substâncias activas, os efeitos secundários associados a cada componente individualmente não podem ser excluídos.

Aliscireno:

Frequentes (que afectam menos de 1 em 10 doentes):

- Diarreia.
- Dor nas articulações (artralgia).
- Nível alto de potássio no sangue.
- Tonturas.

Pouco frequentes (que afectam menos de 1 em 100 doentes):

- Erupção na pele (isto pode também ser um sinal de reacções alérgicas ou angioedema – ver efeitos secundários “Raros” abaixo).
- Problemas renais incluindo insuficiência renal aguda (redução significativa na urina).
- Inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico).
- Reacções na pele graves (necrólise epidérmica tóxica e reacções da mucosa oral – vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre).
- Tensão arterial baixa.

Raros (afectam menos de 1 em 1.000 doentes):

- Reacções alérgicas (hipersensibilidade) e angioedema (os sintomas que podem incluir dificuldade em respirar ou engolir, erupção na pele, comichão, urticária ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua, tonturas).
- Aumento dos níveis de creatinina no sangue.

Hidroclorotiazida:

Muito frequentes (afectam mais de 1 em 10 doentes):

- Nível baixo de potássio no sangue.
- Aumento da gordura no sangue.

Frequentes (afectam menos de 1 em 10 doentes):

- Nível elevado de ácido úrico no sangue.
- Nível baixo de magnésio no sangue.
- Nível baixo de sódio no sangue.
- Tonturas, desmaio.
- Diminuição do apetite.
- Náuseas e vômitos.
- Erupção cutânea com comichão e outros tipos de erupção cutânea.
- Incapacidade de atingir e manter a erecção.

Raros (afectam menos de 1 em 1.000 doentes):

- Nível baixo de plaquetas no sangue (por vezes com sangramento ou nódos negros).
- Nível elevado de cálcio no sangue.
- Nível elevado de açúcar no sangue.
- Agravamento do estado metabólico do diabético.
- Tristeza (depressão).
- Distúrbios do sono.
- Tonturas.
- Dor de cabeça
- Sensação de formigueiro ou dormência.
- Alterações da visão.
- Batimento cardíaco irregular.
- Desconforto abdominal.
- Prisão de ventre.
- Diarreia.
- Distúrbios hepáticos que podem ocorrer com amarelecimento da pele e dos olhos.
- Aumento da sensibilidade da pele ao sol.
- Açúcar na urina.

Muito raros (afectam menos de 1 em 10,000 doentes):

- Febre, dor de garganta ou aftas, infecções mais frequentes (ausência ou nível baixo de glóbulos brancos).
- Pele pálida, cansaço, falta de ar, urina de cor escura (anemia hemolítica).
- Erupção cutânea, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas (reações de hipersensibilidade).
- Confusão, cansaço, espasmos musculares e espasmos, respiração rápida (alcalose hipoclorémica).
- Dificuldades em respirar com febre, tosse, sibilação, falta de ar (distúrbio respiratório, incluindo pneumonite e edema pulmonar).
- Dor intensa na parte superior do estômago (pancreatite).
- Erupção facial, dor nas articulações, perturbações musculares, febre (lúpus eritematoso).
- Inflamação dos vasos sanguíneos com sintomas tais como erupção cutânea, manchas vermelho-arroxeadas, febre (vasculite).
- Doença grave de pele que provoca erupção cutânea, vermelhidão, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (necrólise epidérmica tóxica).

Desconhecidos (frequência não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- Fraqueza.
- Nódos negros e infecções frequentes (anemia aplástica).
- Visão diminuída ou dor nos olhos devido a pressão elevada (sinais possíveis do glaucoma agudo de ângulo fechado).
- Doença grave de pele que provoca erupção cutânea, vermelhidão, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (eritema multiforme).
- Espasmos musculares.
- Diminuição grave do débito urinário (sinais possíveis de perturbações renais ou falência renal), fraqueza (astenia).
- Febre.

## 5. COMO CONSERVAR SPRIMEO HCT

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Sprimeo HCT após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Sprimeo HCT

- Cada comprimido revestido por película de Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg hidroclorotiazida. Os outros componentes são: celulose microcristalina, crospovidona, lactose mono-hidratada, amido de trigo, povidona, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, talco, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio (E171).
- Cada comprimido revestido por película de Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida. Os outros componentes são: celulose microcristalina, crospovidona, lactose mono-hidratada, amido de trigo, povidona, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, talco, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172).

- Cada comprimido revestido por película de Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg contém 300 mg aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg hidroclorotiazida. Os outros componentes são: celulose microcristalina, crospovidona, lactose mono-hidratada, amido de trigo, povidona, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, talco, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro negro (E172).
- Cada comprimido revestido por película de Sprimeo HCT 300 mg/25 mg contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg hidroclorotiazida. Os outros componentes são: celulose microcristalina, crospovidona, lactose mono-hidratada, amido de trigo, povidona, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, talco, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172).

### **Qual o aspecto de Sprimeo HCT e conteúdo da embalagem**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película ovais, brancos, com impressão “LCI” numa face e “NVR” na outra face.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película ovais, amarelo-claro com impressão “CLL” numa face e “NVR” na outra face.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película ovais, violeta-claro, com impressão “CVI” numa face e “NVR” na outra face.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película ovais, amarelo-claro com impressão “CVV” numa face e “NVR” na outra face.

Sprimeo HCT está disponível em embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, ou 98 comprimidos. Embalagens múltiplas contendo 90 (3x30), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações ou dosagens.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31 299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Reino Unido**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Este folheto foi aprovado pela última vez em**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>