

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocné látky: Každá tableta obsahuje 25 mg monohydrátu laktózy a 24,5 mg pšeničného škrobu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biela, obojstranne vypuklá, oválna, filmom obalená tableta s vyrazeným označením „LCI” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Sprimeo HCT je indikované u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený aliskirenom alebo hydrochlorotiazidom, keď sa používajú samotné.

Sprimeo HCT je indikované u pacientov s dostatočne zníženým krvným tlakom ako náhrada aliskirenu a hydrochlorotiazidu, podávaných súčasne v rovnakých dávkach, ako sú v kombinácii.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúčaná dávka Sprimeo HCT je jedna tableta denne. Sprimeo HCT sa má užívať s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Grapefruitová šťava sa nemá požiť spolu s Sprimeom HCT.

Antihypertenzívny účinok sa väčšinou prejaví počas 1 týždňa a maximálny účinok sa spravidla pozoruje počas 4 týždňov.

Dávkovanie u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený monoterapiou aliskirenom alebo hydrochlorotiazidom

Pred prechodom na fixnú kombináciu možno odporučiť individuálnu titráciu dávky každej z dvoch zložiek. Ak je to klinicky opodstatnené, možno zväžiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu.

Sprimeo HCT 150 mg /12,5 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený samotným aliskirenom 150 mg alebo hydrochlorotiazidom 12,5 mg.

Ak sa krvný tlak dostatočne nezníži po 2-4 týždňoch liečby, dávku možno titrovať až na maximum Sprimeo HCT 300 mg/25 mg denne. Dávkovanie má byť individuálne a upravované podľa klinickej odpovede pacienta.

### Dávkovanie pri nahradení voľnej kombinácie

Pre pohodlie môžu pacienti, ktorí dostávajú aliskiren a hydrochlorotiazid v dvoch osobitných tabletách, prejsť na Sprimeo HCT, tabletu s fixnou kombináciou, ktorá obsahuje rovnaké dávky jednotlivých zložiek.

### Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Pre hydrochlorotiazidovú zložku je použitie Sprimea HCT kontraindikované u pacientov s anúriou a u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (rýchlosť glomerulovej filtrácie (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Súbežné použitie Sprimea HCT s blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) alebo inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) je kontraindikované u pacientov, ktorí majú poruchu funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

### Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časť 5.2). Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Starší pacienti (nad 65 rokov)

Odporúčaná začiatková dávka aliskirenu u starších pacientov je 150 mg. Zvýšením dávky na 300 mg sa u väčšiny starších pacientov nedosiahne ďalšie klinicky významné zníženie krvného tlaku.

### Deti a dospievajúci

Sprimeo HCT sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 5.2).

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1), alebo na iné látky odvodené od sulfónamidov.
- Anamnéza angioedému pri liečbe aliskirenom.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Anúria.
- Závažné poškodenie funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalcémia a symptomatická hyperurikémia.
- Závažné poškodenie funkcie pečene.
- Súbežné použitie aliskirenu s cyklosporínom a itraconazolom, dvomi vysoko účinnými inhibítormi P-gp, a inými silnými inhibítormi P-gp (napr. chinidínom) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Hypotenzia, synkopa, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a zmeny funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) sa zaznamenali u citlivých osôb, zvlášť pri kombinovaní liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém (pozri časť 5.1). Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón kombinovaním aliskirenu s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II (ARB) sa preto neodporúča.

Použitie aliskirenu v kombinácii s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časť 4.3).

##### Srdcové zlyhávanie

Aliskiren sa má používať s opatrnosťou u pacientov so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca (funkčná trieda III-IV podľa New York Heart Association (NYHA)). Sprimeo HCT sa má používať opatrne u pacientov so srdcovým zlyhávaním vzhľadom na obmedzené údaje o klinickej účinnosti a bezpečnosti.

##### Angioedém

Tak ako pri iných látkach pôsobiacich na systém renín-angiotenzín, u pacientov liečených aliskirenom sa zaznamenali angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka).

Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch vyskytli po použití iných liekov, ktoré môžu vyvolať angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II) (pozri časť 4.8).

U pacientov s angioedémom v anamnéze môže byť vyššie riziko výskytu angioedému počas liečby aliskirenom (pozri časti 4.3 a 4.8). Pri predpisovaní aliskirenu pacientom s angioedémom v anamnéze je preto potrebná opatrnosť a takýchto pacientov je potrebné počas liečby dôsledne sledovať (pozri časť 4.8), zvlášť na začiatku liečby.

Ak vznikne angioedém, Sprimeo HCT sa má okamžite vysadiť a má sa poskytnúť príslušná liečba a monitorovanie až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov a prejavov. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtanu sa má podať adrenalín. Okrem toho sa majú vykonať opatrenia potrebné na udržanie priechodnosti dýchacích ciest.

##### Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

U pacientov s depléciou sodíka a/alebo objemu, napr. u pacientov užívajúcich vysoké dávky diuretík, sa po začatí liečby Sprimeom HCT môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Sprimeo HCT sa má použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej deplécie sodíka a/alebo objemu.

##### Nerovnováha elektrolytov

Liečba Sprimeom HCT sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a akejkoľvek súbežne existujúcej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so strácaním soli a prerenálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlorotiazidom, Sprimeo HCT sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka. Hoci sa pri používaní tiazidových diuretík môže vyvinúť hypokaliémia, súčasná liečba aliskirenom môže znižovať hypokaliémiu vyvolanú diuretikom. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, pacientov so zvýšenou diurézou, pacientov s neprimeraným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Naproti tomu sa pri použití aliskirenu po uvedení na trh pozorovalo zvýšenie draslíka v sére, ktoré môže byť exacerbované súbežným použitím iných látok účinkujúcich na RAAS alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.3, 4.5 a 4.8).

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progredujúcou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlorotiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby Sprimeom HCT vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Nie sú dôkazy o tom, že by Sprimeo HCT znižovalo hyponatriémiu vyvolanú diuretikom alebo bránilo jej vzniku. Deficit chloridu je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčička.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a slabé zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov s hyperkalcémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalcémie. Sprimeo HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalcémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalcémia môže poukazovať na skrytý hyperparatyreoidizmus. Tiazidy je potrebné vysadiť pred vykonaním testov na funkciu prištítnych teliesok.

#### Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Sprimeo HCT u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov vrátane draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Použitie Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo anúriou (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek ( $\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Sprimeo HCT pacientom, ktorým nedávno transplantovali obličku.

Tak ako pri iných látkach, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, pri podávaní aliskirenu je potrebná opatrnosť, keď sú prítomné stavy predisponujúce k dysfunkcii obličiek, ako je hypovolémia (napr. následkom straty krvi, závažnej alebo dlho pretrvávajúcej hnačky, pretrvávajúceho vracania atď.), ochorenie srdca, ochorenie pečene, diabetes mellitus alebo ochorenie obličiek. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Po uvedení aliskirenu na trh sa u rizikových pacientov, ktorí dostávali aliskiren, zaznamenalo akútne zlyhanie obličiek, reverzibilné po ukončení liečby. Pri vzniku akýchkoľvek príznakov zlyhania obličiek sa má aliskiren ihneď vysadiť.

### Poškodenie funkcie pečene

Tiazidy sa majú opatrne používať u pacientov s poškodením funkcie pečene alebo progredujúcim ochorením pečene, pretože malé zmeny v rovnováhe tekutín a elektrolytov môžu navodiť pečenoňovú kómu. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upravovať začiatočnú dávku. Nie sú dostupné údaje o použití Sprimea HCT u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Pre hydrochlorotiazidovú zložku je použitie Sprimea HCT kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2).

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s podávaním Sprimea HCT pacientom s poškodením funkcie pečene.

### Stredne silné inhibítory P-gp

Súčasné podávanie aliskirenu 300 mg s ketokonazolom 200 mg alebo verapamilom 240 mg vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76% alebo 97%. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva so stredne silnými inhibítormi P-gp, ako je ketokonazol alebo verapamil (pozri časť 4.5).

### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri ostatných vazodilatanciách, mimoriadna opatrnosť je potrebná u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

### Stenóza renálnej artérie a renovaskulárna hypertenzia

Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií o použití Sprimea HCT u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitárnej obličke. Tak ako pri iných látkach, ktoré ovplyvňujú systém renin-angiotenzín, riziko insuficiencie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek je zvýšené, keď sa aliskiren podáva pacientom so stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov je preto potrebné postupovať opatrne. Ak dôjde k zlyhaniu obličiek, liečba sa má ukončiť.

### Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

### Metabolické a endokrinné účinky

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu a triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetes môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík. Súbežné použitie Sprimea HCT s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus (pozri časť 4.3).

Pre hydrochlorotiazidovú zložku je Sprimeo HCT kontraindikované pri symptomatickej hyperurikémii (pozri časť 4.3). Hydrochlorotiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensusu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a mierne zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalciémie. Sprimeo HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prístítnych teliesok.

### Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby Sprimeom HCT vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

### Akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlorotiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou, ktorá mala za následok akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlorotiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezniží. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfonamidy alebo penicilín v anamnéze.

### Všeobecne

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky sa liečba Sprimeom HCT má ukončiť.

Tak ako pri každom antihypertenzívnom lieku, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo iným ischemickým kardiovaskulárnym ochorením môže mať za následok infarkt myokardu alebo cievnu mozgovú príhodu.

Reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

### Pomocné látky

Sprimeo HCT obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózogalaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Sprimeo HCT obsahuje pšeničný škrob. Je vhodné pre ľudí s celiakiou. Pacienti s alergiou na pšenicu (iné ochorenie ako celiakia) nemajú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Informácie o interakciách Sprimea HCT

*Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére:* Depléciu draslíka účinkom hydrochlorotiazidu znižuje účinok aliskirenu, ktorý draslík šetrí. Naproti tomu možno predpokladať, že tento účinok hydrochlorotiazidu na draslík v sére budú potenciovat' iné lieky, ktoré sa spájajú so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, kortikosteroidy, laxatíva, adrenokortikotropný hormón (ACTH), amfotericín, karbenoxolón, penicilín G, deriváty kyseliny salicylovej). Naopak, súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich kálium, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasne podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

*Lieky ovplyvňované poruchami draslíka v sére:* Odporúča sa pravidelne monitorovať draslík v sére, keď sa Sprimeo HCT podáva s liekmi, ktoré sú ovplyvňované poruchami draslíka v sére (napr. digitálistové glykozidy, antiarytmiká).

*Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny a neselektívnych NSAID:* Tak ako aj iné látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín, NSAID môžu znížiť antihypertenzívny účinok aliskirenu. NSAID môžu tiež oslabiť diuretickú a antihypertenzívnu aktivitu hydrochlorotiazidu.

U niektorých pacientov s narušenou funkciou obličiek (dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti) môžu aliskiren a hydrochlorotiazid podávané súčasne s NSAID vyvolať ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa pri použití Sprimea HCT s NSAID vyžaduje opatrnosť, najmä u starších pacientov.

*Iné antihypertenzíva:* Antihypertenzívny účinok Sprimea HCT sa môže zvyšovať pri súčasnom podávaní iných antihypertenzív.

#### Ďalšie informácie o interakciách s aliskirenom

Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Medzi látky, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách aliskirenu, patria acenokumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrát, pioglitazón, alopurinol, izosorbid-5-mononitrát, digoxín, metformín, amlodipín, atorvastatín, cimetidín a hydrochlorotiazid. Nezistili sa žiadne klinicky významné interakcie. Vzhľadom na to nie je potrebná úprava dávkovania aliskirenu alebo týchto súčasne podávaných liekov.

*Interakcie s glykoproteínom P:* V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľou. Rifampicín, ktorý je induktorom P-gp, znížil v klinickej štúdiu biologickú dostupnosť aliskirenu o približne 50%. Iné induktory P-gp (ľubovník bodkovaný) môžu znižovať biologickú dostupnosť aliskirenu. Hoci sa to pri aliskirene neskúmalo, je známe, že P-gp reguluje aj absorpciu mnohých substrátov tkanivami a inhibítory P-gp môžu zvyšovať pomer koncentrácií v tkanivách a plazme. Preto inhibítory P-gp môžu zvyšovať hladiny v tkanivách viac ako hladiny v plazme. Potenciál pre liekové interakcie lokalizované na P-gp bude pravdepodobne závisieť od miery inhibície tohto transportéra.

*Silné inhibítory P-gp:* Štúdia liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým osobám ukázala, že cyklosporín (200 a 600 mg) zvyšuje  $C_{\max}$  aliskirenu v dávke 75 mg približne 2,5-krát a AUC približne 5-krát. Zvýšenie môže byť väčšie pri vyšších dávkach aliskirenu. U zdravých osôb itrakonazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5-násobne a  $C_{\max}$  5,8-násobne. Preto je kontraindikované súčasné použitie aliskirenu a silných inhibítorov P-gp (pozri časť 4.3).



*Sredne silné inhibitory P-gp:* Súčasné podávanie ketokonazolu (200 mg) alebo verapamilu (240 mg) s aliskirenom (300 mg) vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76% alebo 97%. Predpokladá sa, že zmena plazmatických hladín aliskirenu v prítomnosti ketokonazolu alebo verapamilu je v rozmedzí, ktoré by sa dosiahlo zdvojnásobením dávky aliskirenu; zistilo sa, že dávky aliskirenu až do 600 mg, alebo dvojnásobku najvyššej odporúčanej terapeutickú dávky, sa dobre znášali v kontrolovaných klinických skúšaní. Predklinické štúdie naznačujú, že súčasné podávanie aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinálnu absorpciu aliskirenu a znižuje jeho vylučovanie žľou. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva s ketokonazolom, verapamilom alebo inými stredne silnými inhibítormi P-gp (klaritromycínom, telitromycínom, erytromycínom, amiodarónom).

*Substráty alebo slabé inhibitory P-gp:* Nepozorovali sa významné interakcie s atenololom, digoxínom, amlodipínom alebo cimetidínom. Pri podávaní s atorvastatínom (80 mg) sa AUC a  $C_{max}$  aliskirenu (300 mg) v rovnovážnom stave zvýšili o 50%.

*Inhibitory polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP):* Predklinické štúdie naznačujú, že aliskiren môže byť substrátom polypeptidov transportujúcich organické anióny. Preto je pri súbežnom podávaní možnosť interakcií medzi inhibítormi OATP a aliskirenom (pozri interakciu s grapefruitovou šťavou).

*Grapefruitová šťava:* Podanie grapefruitovej šťavy s aliskirenom spôsobilo zníženie AUC a  $C_{max}$  aliskirenu. Súčasné podanie so 150 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 61% a súčasné podanie s 300 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 38%. Tento pokles pravdepodobne spôsobuje inhibícia absorpcie aliskirenu sprostredkovanú polypeptidom transportujúcim organické anióny v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom na riziko zlyhania liečby sa preto grapefruitová šťava nemá požiť spolu so Spriemom HCT.

*Furosemid:* Keď sa aliskiren podával súčasne s furosemidom, AUC furosemidu sa znížila o 28% a jeho  $C_{max}$  o 49%. Preto sa odporúča monitorovať účinky, keď sa liečba furosemidom začína alebo upravuje, aby sa predišlo jeho možnej nedostatočnej využitiu v klinických situáciách objemového preťaženia.

*Warfarín:* Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarínu sa nevyhodnotili.

*Interakcie s jedlom:* Zistilo sa, že jedla s vysokým obsahom tuku podstatne znižujú absorpciu aliskirenu.

#### Ďalšie informácie o interakciách s hydrochlorotiazidom

Nasledujúce lieky môžu interagovať so súbežne podávanými tiazidovými diuretikami:

*Lítium:* Tiazidy znižujú obličkový klírens lítia, preto sa pri užívaní hydrochlorotiazidu môže zvýšiť riziko toxických účinkov lítia. Súčasné podávanie lítia a hydrochlorotiazidu sa neodporúča. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa počas ich súčasného užívania starostlivo monitorovať hladinu lítia v sére.

*Liečivá, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes:* Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlorotiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsades de pointes*, hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.

*Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére:* Hyponatriemizujúci účinok diuretík môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatrnosť.

*Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín):* Hydrochlorotiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.

*Digoxín alebo iné digitálistové glykozidy:* Hypokaliémia alebo hypomagneziémia vyvolané tiazidmi sa môžu vyskytnúť ako nežiaduce účinky napomáhajúce vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálistom.

*Vitamín D a soli vápnika:* Podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potenciovat' zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretík tiazidového typu môže vyvolať hyperkalcémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalcémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D) zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.

*Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká):* Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika (pozri časť 4.4). Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlorotiazidu.

*Betablokátory a diazoxid:* Súčasné užívanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.

*Lieky používané na liečbu dny:* Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

*Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka:* Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu.

*Amantadín:* Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.

*Iónomeničové živice:* Absorpciu tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu znižuje cholestyramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretík. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlorotiazidu a živice, keď sa hydrochlorotiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.

*Cytotoxické látky:* Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potenciovat' ich myelosupresívne účinky.

*Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva:* Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu potencujú účinok relaxancií kostrového svalstva, napr. derivátov kurare.

*Alkohol, barbituráty alebo narkotiká:* Súbežné podávanie tiazidových diuretik s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potencovať ortostatickú hypotenziu.

*Metyldopa:* Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súčasnom použití hydrochlorotiazidu a metyldopy.

*Kontrastné látky obsahujúce jód:* V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití aliskirenu u gravidných žien. Aliskiren nemal teratogénne účinky u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Iné látky, ktoré priamo pôsobia na RAAS, sa spájali so závažnými malformáciami plodu a smrťou novorodencov, keď sa používali počas druhého a tretieho trimestra. S použitím hydrochlorotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlorotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať na liečbu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsii pre riziko poklesu objemu plazmy a hypoperfúzie placenty, bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien, s výnimkou zriedkavých situácií, keď nemožno použiť inú liečbu.

S touto kombináciou sa nevykonali osobitné klinické skúšania, preto sa Sprimeo HCT nemá používať počas prvého trimestra gravidity alebo u žien, ktoré plánujú otehotnieť, a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3). Pred plánovanou graviditou je potrebné prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu. Ak sa gravidita zistí počas liečby, Sprimeo HCT je potrebné čo najskôr vysadiť.

### Laktácia

Nie je známe, či sa aliskiren vylučuje do ľudského mlieka. Aliskiren sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkaních samíc.

Hydrochlorotiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka.

Použitie Sprimea HCT sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Sprimeo HCT používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nie je pravdepodobné, že Sprimeo HCT ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné brať do úvahy, že pri každej antihypertenzívnej liečbe sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Kombinácia aliskiren/hydrochlorotiazid

Bezpečnosť Sprimea HCT sa hodnotila v 9 klinických skúšaníach s viac ako 3 900 pacientmi, z ktorých viac ako 700 bolo liečených vyše 6 mesiacov a 190 vyše 1 roka. Incidencia nežiaducich reakcií nevykazovala súvislosť s pohlavím, vekom, indexom telesnej hmotnosti, rasou ani etnickou príslušnosťou. Celková incidencia nežiaducich príhod pri liečbe Sprimeom HCT bola do dávky 300 mg/25 mg podobná ako pri placebe. Nežiaduce reakcie boli spravidla mierne a prechodné a len zriedkavo si vyžiadali ukončenie liečby. Najčastejšou nežiaducou reakciou na liek pozorovanou pri Sprimeu HCT je hnačka. Nežiaduce liekové reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek Sprimea HCT (aliskirene a hydrochlorotiazide), ktoré sú uvedené v príslušných odsekoch o jednotlivých zložkách, sa môžu vyskytnúť aj pri Sprimeu HCT.

Frekvencia nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>
--------------------------------------------

Časté:	Hnačka
--------	--------

*Hnačka:* Hnačka je nežiaduca lieková reakcia na aliskiren súvisiaca s veľkosťou dávky. V kontrolovaných klinických skúšaníach bola incidencia hnačky u pacientov liečených Sprimeom HCT 1,3% v porovnaní s 1,4% u pacientov liečených aliskirenom alebo 1,9% u pacientov liečených hydrochlorotiazidom.

*Sérový draslík:* Vo veľkom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom sa opačné účinky aliskirenu (150 mg alebo 300 mg) a hydrochlorotiazidu (12,5 mg alebo 25 mg) na sérový draslík u mnohých pacientov približne vyrovnávali. U iných pacientov môže prevládať buď jeden, alebo druhý účinok. U rizikových pacientov je potrebné v náležitých intervaloch pravidelne stanovovať sérový draslík, aby sa zistila prípadná nerovnováha elektrolytov (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek sa môžu vyskytnúť pri Sprimeu HCT, aj keď sa v klinických skúšaní nepozorovali.

#### Aliskiren

Pri liečbe aliskirenom do dávky 300 mg bola celková incidencia nežiaducich reakcií podobná ako pri placebe. Vo všeobecnosti nežiaduce reakcie boli mierne a prechodné a len zriedka si vyžiadali prerušenie liečby. Najčastejšou nežiaducou reakciou na liek je hnačka.

Známe nežiaduce liekové reakcie na aliskiren sú uvedené v tabuľke nižšie, pričom použitá konvencia je rovnaká, ako predtým pri fixnej kombinácii.

<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Závraty
<b>Poruchy ciev</b>	
Menej časté:	Hypotenzia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	Hnačka
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Zriedkavé:	Reakcie z precitlivenosti
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Menej časté:	Exantém, závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcií ústnej sliznice
Zriedkavé:	Angioedém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Časté:	Artralgia
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Menej časté:	Akútne zlyhanie obličiek, poškodenie funkcie obličiek
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Menej časté:	Periférny edém
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Časté:	Hyperkaliémia
Zriedkavé:	Zníženie hemoglobínu, zníženie hematokritu
Zriedkavé:	Zvýšenie kreatinínu v krvi

Počas liečby aliskirenom sa vyskytli angioedém a reakcie z precitlivenosti. V kontrolovaných klinických skúšaní sa angioedém a reakcie z precitlivenosti počas liečby aliskirenom zaznamenali zriedkavo, s výskytom porovnateľným pri liečbe placebom alebo komparátormi.

Prípady angioedému alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) boli hlásené aj pri použití po uvedení na trh. Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch dávali do súvislosti s podaním iných liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibítorov ACE alebo ARB).

Reakcie z precitlivosti sa zaznamenali aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh.

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakciu z precitlivosti/angioedém (zvlášť ťažkostí s dýchaním alebo prehĺtaním, exantému, svrbenia, urtikárie alebo edému tváre, končatín, očí, pier a/alebo jazyka, závratov) pacienti majú prerušiť liečbu a spojiť sa s lekárom (pozri časť 4.4).

Artralgia bola hlásená pri používaní lieku po uvedení na trh. V niektorých prípadoch sa vyskytla ako súčasť reakcie z precitlivosti.

*Hemoglobín a hematokrit:* Pozoroval sa malý pokles hemoglobínu a hematokritu (priemerný pokles približne o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových percent). Žiadni pacienti neukončili liečbu pre anémiu. Tento účinok sa pozoruje aj pri iných látkach pôsobiacich na systém renín-angiotenzín, napr. pri ACEI a ARB.

*Sérový draslík:* Zvýšenie draslíka v sére sa pozorovalo pri aliskirene a môže ho exacerbovať súbežné použitie iných látok účinkujúcich na RAAS alebo použitie NSAID. V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Po uvedení na trh sa zaznamenala porucha funkcie obličiek a prípady akútneho zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4). Vyskytli sa aj hlásenia o periférnom edéme, zvýšení kreatinínu v krvi a závažných kožných nežiaducich reakciách (SCAR) vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcií ústnej sliznice.

### Hydrochlorotiazid

Hydrochlorotiazid sa predpisuje vo veľkom rozsahu už mnoho rokov, často vo vyšších dávkach, než aké obsahuje Sprimeo HCT. Nasledujúce nežiaduce reakcie sa zaznamenali u pacientov liečených samotnými tiazidovými diuretikami vrátane hydrochlorotiazidu:

<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Zriedkavé:	Trombocytopenia, niekedy s purpurou
Veľmi zriedkavé:	Agranulocytóza, útlm kostnej drene, hemolytická anémia, leukopénia
Neznáme:	Aplastická anémia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Veľmi zriedkavé:	Precitlivenosť
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté:	Hypokaliémia
Časté:	Hyperurikémia, hypomagneziémia, hyponatriémia
Zriedkavé:	Hyperkalcémia, hyperglykémia, zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete
Veľmi zriedkavé:	Hypochloremická alkalóza
<b>Psychické poruchy</b>	
Zriedkavé:	Depresia, poruchy spánku
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Zriedkavé:	Závraty, bolesť hlavy, parestézia
<b>Poruchy oka</b>	
Zriedkavé:	Zhoršenie videnia
Neznáme:	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Zriedkavé:	Srdcové arytmie
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté:	Ortostatická hypotenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Veľmi zriedkavé:	Respiračná tieseň (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	Znížená chuť do jedenia, slabá nauzea a vracanie
Zriedkavé:	Neprijemné pocity v bruchu, zápcha, hnačka
Veľmi zriedkavé:	Pankreatitída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Zriedkavé:	Intrahepatálna cholestáza, žltáčka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté:	Urtikária a iné formy exantému
Zriedkavé:	Reakcie z fotosenzitivity
Veľmi zriedkavé:	Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza
Neznáme:	Multiformný erytém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Neznáme:	Svalové spazmy
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Neznáme:	Dysfunkcia obličiek, akútne zlyhanie obličiek
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Časté:	Impotencia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Neznáme:	Asténia, pyrexia
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Veľmi časté:	Zvýšenie hodnôt cholesterolu a triacylglycerolov
Zriedkavé:	Glykozúria

## 4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné informácie o liečbe predávkovania Sprimeom HCT. Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu.

Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratáciou v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie príznaky a prejavy predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo môže zosilniť srdcové arytmie spojené so súbežným užívaním digitálistových glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov. Pri vzniku symptomatickej hypotenzie sa má začať podporná liečba.

V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD), ktorí boli liečení hemodialýzou, bol klírens aliskirenu dialýzou nízky (< 2% perorálneho klírensu). Preto dialýza nie je vhodná na liečbu nadmernej expozície aliskirenu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinácie inhibítora renínu (aliskiren) s diuretikami (hydrochlorotiazid), ATC kód: C09XA52

Sprimeo HCT kombinuje dve antihypertenzívne látky na zníženie krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: aliskiren patrí do triedy priamych inhibítorov renínu a hydrochlorotiazid do triedy tiazidových diuretík. Kombinácia týchto dvoch látok s komplementárnymi mechanizmami účinku má aditívny antihypertenzívny účinok, ktorý znižuje krvný tlak vo väčšej miere než každá zložka samostatne.

#### Aliskiren

Aliskiren je perorálne aktívny, nepeptidový, účinný a selektívny priamy inhibítor humánneho renínu.

Aliskiren inhibíciou enzýmu renín inhibuje RAAS v bode aktivácie, čím blokuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I a znižuje hladiny angiotenzínu I a angiotenzínu II. Zatiaľ čo iné látky, ktoré inhibujú RAAS (inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) a blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB)) spôsobujú kompenzačné zvýšenie plazmatickej renínovej aktivity (PRA), liečba aliskirenom znižuje PRA u pacientov s hypertenziou približne o 50 až 80%. Podobný pokles sa zistil pri kombinácii aliskirenu s inými antihypertenzívami. Klinické dôsledky účinkov na PRA v súčasnosti nie sú známe.

U pacientov s hypertenziou podávanie aliskirenu raz denne v dávke 150 mg a 300 mg vyvolávalo pokles systolického aj diastolického krvného tlaku závislý od dávky, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami (zachovávajúc priaznivý účinok zavčas ráno) s priemerným pomerom maxima a minima diastolickej odpovede až do 98% pri dávke 300 mg. Po 2 týždňoch sa pozorovalo 85 až 90% maximálneho antihypertenzívneho účinku. Antihypertenzívny účinok pretrvával počas dlhodobej liečby (12 mesiacov) a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti.

Dostupné sú klinické štúdie kombinovanej liečby aliskirenom pridaným k diuretikum hydrochlorotiazidu, blokátoru kalciových kanálov amlodipínu a k betablokátoru atenololu. Tieto kombinácie boli účinné a dobre sa tolerovali.



Účinnosť a bezpečnosť liečby založenej na aliskirene sa porovnali s liečbou založenou na ramiprile v štúdiu noninferiority trvajúcej 9 mesiacov u 901 starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) s esenciálnou systolickou hypertenziou. Aliskiren 150 mg alebo 300 mg denne alebo ramipril 5 mg alebo 10 mg denne sa podávali 36 týždňov s možnosťou prídavnej liečby hydrochlorotiazidom (12,5 mg alebo 25 mg) po 12. týždni a amlodipínom (5 mg alebo 10 mg) po 22. týždni. V období 12 týždňov znížila monoterapia aliskirenom systolický/diastolický tlak krvi o 14,0/5,1 mmHg v porovnaní s 11,6/3,6 mmHg pri ramiprile, čo je v súlade s noninferioritou aliskirenu oproti ramiprilu pri zvolených dávkovaniach, pričom rozdiely systolického a diastolického krvného tlaku boli štatisticky významné. Znášanlivosť bola porovnateľná v oboch skupinách liečby, ale kašeľ sa zaznamenal častejšie pri podávaní ramiprilu ako pri podávaní aliskirenu (14,2% oproti 4,4%), zatiaľ čo hnačka bola častejšia pri podávaní aliskirenu ako pri podávaní ramiprilu (6,6% oproti 5,0%).

V štúdiu trvajúcej 8 týždňov u 754 starších ( $\geq 65$  rokov) a starých (30%  $\geq 75$  rokov) pacientov s hypertenziou vyvolal aliskiren v dávkach 75 mg, 150 mg a 300 mg štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku (systolického a diastolického) v porovnaní s placebom. Ďalší antihypertenzívny účinok sa nepozoroval pri 300 mg aliskirenu v porovnaní so 150 mg aliskirenu. Všetky tri dávky dobre znášali starší aj starí pacienti.

Hypotenzia po prvej dávke a účinok na tepovú frekvenciu sa nepreukázali u pacientov liečených v kontrolovaných klinických skúšaní. Po prerušení liečby sa hodnoty krvného tlaku postupne vrátili na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých týždňov, pričom „rebound“ účinok na krvný tlak alebo PRA sa nedokázal.

V štúdiu trvajúcej 36 týždňov u 820 pacientov s ischemickou dysfunkciou ľavej komory sa pri aliskirene v porovnaní s placebom, keď sa pridali k základnej liečbe, nezistili zmeny v remodelácii komory, stanovené prostredníctvom objemu ľavej komory na konci systoly.

Kombinované počty úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, opakovaných infarktov myokardu, mozgových cievnych príhod a náhlych úmrtí s resuscitáciou boli podobné v skupinách aliskirenu a placebo. Avšak u pacientov, ktorí dostávali aliskiren, bol v porovnaní so skupinou placebo významne vyšší výskyt hyperkaliémie, hypotenzie a dysfunkcie obličiek.

Prínos aliskirenu pre kardiovaskulárny systém a/alebo obličky sa vyhodnotil v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 8 606 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek (preukázanou proteínúriou a/alebo GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) s kardiovaskulárnou chorobou alebo bez nej. U väčšiny pacientov bol arteriálny krvný tlak dostatočne znížený pri zaradení do skúšania. Primárny ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych a obličkových komplikácií.

V tomto klinickom skúšaní sa 300 mg aliskirenu porovnávalo s placebom, keď sa pridali k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňala buď inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátor receptorov angiotenzínu. Skúšanie sa predčasne ukončilo, pretože nebolo pravdepodobné, že pre jeho účastníkov je aliskiren prínosom. Predbežné výsledky klinického skúšania ukázali pomer rizika pre primárny ukazovateľ 1,09 v prospech placebo (interval spoľahlivosti 95%: 0,97, 1,22, 2-stranné  $p=0,17$ ). Okrem toho sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pozorovala zvýšená incidencia závažných nežiaducich následkov pri obličkových komplikáciách (4,7% oproti 3,3%), hyperkaliémii (36,9% oproti 27,1%), hypotenzii (18,4% oproti 14,6%) a cievnej mozgovej príhode (2,7% oproti 2,0%). Zvýšenie incidence nefatálnej cievnej mozgovej príhody bolo väčšie u pacientov s insuficienciou obličiek.

### Hydrochlorotiazid

Miesto účinku tiazidových diuretik je predovšetkým v obličkovom distálnom stočenom tubule. Preukázalo sa, že v kôre obličiek je receptor s vysokou afinitou, ktorý je primárnym väzbovým miestom účinku tiazidového diuretika a inhibície transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Mechanizmus účinku tiazidov je založený na inhibícii symportéra Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> kompetíciou o miesto Cl<sup>-</sup>, čím sa ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšovaním vylučovania sodíka a chloridu približne v rovnakom rozsahu, a nepriamo týmto diuretickým pôsobením, ktorým sa znižuje objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej reninovej aktivity, sekrécie aldosterónu a straty draslíka močom, a znížením draslíka v sére.

### Aliskiren/hydrochlorotiazid

V klinických skúšaníach dostávalo Sprimeo HCT raz denne viac ako 3 900 pacientov s hypertenziou.

U pacientov s hypertenziou podávanie Sprimea HCT raz denne viedlo k zníženiu systolického a diastolického tlaku krvi závislému od dávky, ktoré sa zachovalo počas celého 24-hodinového dávkovacieho intervalu. Antihypertenzívny účinok sa väčšinou prejaví počas 1 týždňa a maximálny účinok sa spravidla pozoruje počas 4 týždňov. Antihypertenzívny účinok sa udržal počas dlhodobej liečby a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti.

Antihypertenzívny účinok jednorazovej dávky kombinácie pretrvával 24 hodín. Po skončení liečby aliskirenom (aliskiren s pridaným hydrochlorotiazidom alebo bez neho) bol návrat krvného tlaku k východiskovej hodnote postupný (3–4 týždne), bez preukázaného „rebound“ účinku.

Sprimeo HCT sa skúmalo v skúšaní kontrolovanom placebom, do ktorého bolo zaradených 2 762 pacientov s hypertenziou s diastolickým tlakom krvi  $\geq 95$  mmHg a  $< 110$  mmHg (priemerný východiskový tlak krvi 153,6/99,2 mmHg). V tejto štúdii Sprimeo HCT v dávkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg vyvolávalo zníženie tlaku krvi (systolického/diastolického) závislé od dávky od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg, v porovnaní so 7,5/6,9 mmHg pri placebe. Väčšie zníženie tlaku krvi pri týchto kombinovaných dávkach bolo tiež významne väčšie ako pri zodpovedajúcich dávkach aliskirenu a hydrochlorotiazidu, keď sa podávali samostatne. Kombinácia aliskirenu a hydrochlorotiazidu neutralizovala reaktívne zvýšenie PRA vyvolané hydrochlorotiazidom.

Keď sa Sprimeo HCT podávalo pacientom s hypertenziou s výrazne zvýšeným tlakom krvi (systolický tlak krvi  $\geq 160$  mmHg a/alebo diastolický tlak krvi  $\geq 100$  mmHg), pri dávkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg podávaných po monoterapii bez titrácie nahor sa ukázali významne vyššie podiely pacientov s úpravou systolického/diastolického tlaku krvi ( $< 140/90$  mmHg) v porovnaní so zodpovedajúcimi monoterapiami. V tejto populácii Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg až 300 mg/25 mg v závislosti od dávky spôsobilo zníženie systolického/diastolického tlaku krvi od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, čo bolo významne lepšie ako pri zodpovedajúcich monoterapiách. Bezpečnosť kombinovanej liečby a zodpovedajúcich monoterapií bola podobná bez ohľadu na závažnosť hypertenzie alebo prítomnosť či neprítomnosť ďalšieho kardiovaskulárneho rizika. Pri kombinovanej liečbe boli hypotenzia a súvisiace nežiaduce udalosti menej časté, bez zvýšenia ich incidencie u starších pacientov.

V štúdii s 880 randomizovanými pacientmi s nedostatočnou odpoveďou na liečbu aliskirenom 300 mg vyvolala kombinácia aliskirenu/hydrochlorotiazidu 300 mg/25 mg zníženie systolického/diastolického tlaku krvi o 15,8/11,0 mmHg, čo bolo významne viac ako pri monoterapii aliskirenom 300 mg. V štúdii so 722 randomizovanými pacientmi s nedostatočnou odpoveďou na liečbu hydrochlorotiazidom 25 mg vyvolala kombinácia aliskirenu/hydrochlorotiazidu 300 mg/25 mg zníženie systolického/diastolického tlaku krvi o 16,78/10,7 mmHg, čo bolo významne viac ako pri monoterapii hydrochlorotiazidom 25 mg.

V ďalšom klinickom skúšaní sa tiež hodnotila účinnosť a bezpečnosť Sprimea HCT u 489 obéznych pacientov s hypertenziou bez odpovede na liečbu hydrochlorotiazidom 25 mg (východiskový systolický/diastolický tlak krvi 149,4/96,8 mmHg). V tejto populácii, u ktorej sa hypertenzia ťažko lieči, Sprimeo HCT vyvolalo zníženie tlaku krvi (systolického/diastolického) o 15,8/11,9 mmHg v porovnaní s 15,4/11,3 mmHg pri liečbe irbesartanom/hydrochlorotiazidom, 13,6/10,3 mmHg pri liečbe amlodipínom/hydrochlorotiazidom a 8,6/7,9 mmHg pri monoterapii hydrochlorotiazidom, s podobnou bezpečnosťou ako pri monoterapii hydrochlorotiazidom.

V štúdií so 183 randomizovanými pacientmi so závažnou hypertenziou (priemerný diastolický tlak krvi v sede  $\geq 105$  a  $< 120$  mmHg) sa liečebný režim aliskirenu s možným pridaním hydrochlorotiazidu 25 mg ukázal ako bezpečný a účinný pri znižovaní tlaku krvi.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Aliskiren

#### Absorpcia

Po perorálnej absorpcii sa maximálne plazmatické koncentrácie aliskirenu dosiahnu po 1-3 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť aliskirenu predstavuje približne 2-3%. Jedlá s vysokým obsahom tuku znižujú  $C_{max}$  o 85% a AUC o 70%. Rovnako plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5-7 dní po podávaní raz denne a rovnako hladiny sú približne 2-krát vyššie ako po začiatkovej dávke.

#### Distribúcia

Po intravenóznom podaní je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 135 litrov, čo naznačuje, že aliskiren sa distribuuje extenzívne do extravaskulárneho priestoru. Väzba aliskirenu na bielkoviny plazmy je stredne silná (47-51%) a nezávisí od koncentrácie.

#### Metabolizmus a eliminácia

Priemerný polčas je asi 40 hodín (rozmedzie 34-41 hodín). Aliskiren sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme stolicou (nájdenný podiel rádioaktívne značenej perorálnej dávky = 91%). Približne 1,4% celkovej perorálnej dávky sa metabolizuje. Enzým zodpovedný za tento metabolizmus je CYP3A4. Po perorálnom podaní sa približne 0,6% dávky nájde v moči. Po intravenóznom podaní je priemerný plazmatický klírens približne 9 l/hod.

#### Linearita

Expozícia aliskirenu sa zvyšovala o niečo viac, ako bolo úmerné zvyšovaniu dávky. Po podaní jednorazovej dávky v rozmedzí dávok 75 až 600 mg spôsobilo 2-násobné zvýšenie dávky ~2,3-násobné zvýšenie AUC a 2,6-násobné zvýšenie  $C_{max}$ . Mechanizmus zodpovedný za odchýlku od úmernosti dávke sa neidentifikoval. Možný mechanizmus je saturácia transportérov v mieste absorpcie alebo v dráhe hepatobiliárneho klirensu.

### Hydrochlorotiazid

#### Absorpcia

Absorpcia hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je rýchla ( $T_{max}$  asi 2 hod). V terapeutickom rozmedzí je vzostup priemernej AUC lineárny a úmerný dávke.

Účinok jedla na absorpciu hydrochlorotiazidu má, pokiaľ vôbec, malý klinický význam. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je 70%.

#### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlorotiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70%), najmä sérový albumín. Hydrochlorotiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch približne 3-násobne oproti hladine v plazme.

### Metabolizmus a eliminácia

Hydrochlorotiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina. Hydrochlorotiazid sa eliminuje z plazmy s polčasom v priemere 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Kinetika hydrochlorotiazidu sa nemení po opakovanom podávaní a pri podávaní raz denne je akumulácia minimálna. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči močom ako nezmenená zlúčenina. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

### Aliskiren/hydrochlorotiazid

Po perorálnom podaní tabliet Sprimeo HCT je medián času dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie do 1 hodiny pre aliskiren a 2,5 hodiny pre hydrochlorotiazid.

Rýchlosť a rozsah absorpcie Sprimea HCT sa rovnajú biologickej dostupnosti aliskirenu a hydrochlorotiazidu, keď sa podávajú jednotlivo ako monoterapie. Pri Sprimeu HCT sa pozoroval podobný účinok jedla ako pri jednotlivých monoterapiách.

### Charakteristika u skupín pacientov

Preukázalo sa, že Sprimeo HCT je účinné ako antihypertenzívna liečba podávaná raz denne u dospelých pacientov bez ohľadu na ich pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti a etnickú príslušnosť.

Farmakokinetika aliskirenu nie je významne ovplyvnená u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým ochorením pečene. Preto nie je potrebná úprava začiatkovej dávky Sprimea HCT u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. Nie sú dostupné údaje o pacientoch s ťažkým poškodením funkcie pečene liečených Sprimeom HCT. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Nie je potrebná úprava začiatkovej dávky Sprimea HCT u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4). Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlorotiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC hydrochlorotiazidu na 3-násobok. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC na 8-násobok. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov s anúriou alebo so závažným poškodením funkcie obličiek ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a súbežné použitie Sprimea HCT s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ktorí boli liečení hemodialýzou. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 300 mg aliskirenu sa spájalo s veľmi malými zmenami farmakokinetiky aliskirenu (zmena  $C_{\max}$  o menej ako 1,2-násobok; zväčšenie AUC do 1,6-násobku) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami. Načasovanie hemodialýzy významne nezmenilo farmakokinetiku aliskirenu u pacientov s ESRD. Preto sa nevyžaduje úprava dávky u týchto pacientov, ak sa podanie aliskirenu pacientom s ESRD, ktorí sú liečení hemodialýzou, považuje za potrebné. Avšak použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Nie je potrebná úprava začiatkovej dávky Sprimea HCT u starších pacientov. Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlorotiazidu je znížený u zdravých starších osôb aj u starších osôb s hypertenziou v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi.

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie farmakologickej bezpečnosti aliskirenu neukázali žiadne nežiaduce účinky na funkciu centrálnej nervovej, dýchacej alebo kardiovaskulárnej sústavy. Nálezy v štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u zvierat boli v súlade so známym potenciálom pre miestne dráždenie alebo očakávanými farmakologickými účinkami aliskirenu. V štúdiu na potkanoch trvajúcej 2 roky a v štúdiu na transgénových myšiach trvajúcej 6 mesiacov sa nezistil karcinogénny potenciál aliskirenu. Jeden adenóm na hrubom čreve a jeden adenokarcinóm na slepom čreve zaznamenané u potkanov pri dávke 1 500 mg/kg/deň neboli štatisticky významné. Aliskiren nemal mutagénny potenciál, embryofetálnu toxicitu alebo teratogenitu. Fertilita, prenatálny vývoj a postnatálny vývoj u potkanov neboli ovplyvnené.

K predklinickým hodnoteniam, o ktoré sa opiera podávanie hydrochlorotiazidu u ľudí, patrili stanovenia genotoxicity *in vitro* a štúdie reprodukčnej toxicity a karcinogenity u hlodavcov. Dostupné sú rozsiahle klinické údaje o hydrochlorotiazide, ktoré sú spomenuté v príslušných častiach.

Nálezy pozorované v štúdiách toxicity trvajúcich 2 a 13 týždňov sa zhodovali s nálezmi pozorovanými v minulosti pri monoterapiách aliskirenom alebo hydrochlorotiazidom. Nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané nálezy, významné pre použitie u ľudí. Zvýšená vakuolizácia buniek zona glomerulosa nadobličiek sa pozorovala u potkanov v 13-týždňovej štúdiu toxicity. Nález sa pozoroval u zvierat, ktoré dostávali hydrochlorotiazid, ale nie u zvierat, ktoré dostávali samotný aliskiren alebo vehikulum. Nepreukázalo sa, že tento nález je zvýšený pri kombinácii liečiv aliskiren/hydrochlorotiazid, pretože jeho závažnosť u všetkých zvierat bola len minimálna.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza  
Krospovidón  
Monohydrát laktózy  
Pšeničný škrob  
Povidón  
Magnéziumstearát  
Bezvodý koloidný oxid kremičitý  
Mastenec

#### Obalová vrstva:

Mastenec  
Hypromelóza  
Makrogol  
Oxid titaničitý (E171)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PA/Al/PVC – Al blistre:

Jednotlivé balenia obsahujúce 7, 14, 28, 30, 50 alebo 56 tabliet.

Spoločné balenia obsahujúce 90, 98 alebo 280 tabliet.

PVC/polychlórotrifluóroetylénové (PCTFE) – Al blistre:

Jednotlivé balenia obsahujúce 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 alebo 98 tabliet.

Jednotlivé balenia (perforované blistre s jednotlivými dávkami) obsahujúce 56 x 1 tabletu.

Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet.

Spoločné balenia (perforované blistre s jednotlivými dávkami) obsahujúce 98 x 1 tabletu.

Nie všetky veľkosti balenia a liekové sily musia byť uvedené na trh.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/001-020

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

23.06.2011

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZOV LIEKU

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocné látky: Každá tableta obsahuje 50 mg monohydrátu laktózy a 49 mg pšeničného škrobu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Bledožltá, obojstranne vypuklá, oválna, filmom obalená tableta s vyrazeným označením „CLL” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Sprimeo HCT je indikované u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený aliskirenom alebo hydrochlorotiazidom, keď sa používajú samotné.

Sprimeo HCT je indikované u pacientov s dostatočne zníženým krvným tlakom ako náhrada aliskirenu a hydrochlorotiazidu, podávaných súčasne v rovnakých dávkach, ako sú v kombinácii.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúčaná dávka Sprimea HCT je jedna tableta denne. Sprimeo HCT sa má užívať s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Grapefruitová šťava sa nemá požiť spolu s Sprimeom HCT.

Antihypertenzívny účinok sa väčšinou prejaví počas 1 týždňa a maximálny účinok sa spravidla pozoruje počas 4 týždňov.

Dávkovanie u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený monoterapiou aliskirenom alebo hydrochlorotiazidom

Pred prechodom na fixnú kombináciu možno odporučiť individuálnu titráciu dávky každej z dvoch zložiek. Ak je to klinicky opodstatnené, možno zväžiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu.

Sprimeo HCT 150 mg /25 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený samotným aliskirenom 150 mg alebo hydrochlorotiazidom 25 mg, alebo Sprimeom HCT 150 mg/12,5 mg.

Ak sa krvný tlak dostatočne neznižuje po 2-4 týždňoch liečby, dávku možno titrovať až na maximum Sprimeo HCT 300 mg/25 mg denne. Dávkovanie má byť individuálne a upravované podľa klinickej odpovede pacienta.

#### Dávkovanie pri nahradení voľnej kombinácie

Pre pohodlie môžu pacienti, ktorí dostávajú aliskiren a hydrochlorotiazid v dvoch osobitných tabletách, prejsť na Sprimeo HCT, tabletu s fixnou kombináciou, ktorá obsahuje rovnaké dávky jednotlivých zložiek.

#### Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Pre hydrochlorotiazidovú zložku je použitie Sprimea HCT kontraindikované u pacientov s anúriou a u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (rýchlosť glomerulovej filtrácie (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Súbežné použitie Sprimea HCT s blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) alebo inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) je kontraindikované u pacientov, ktorí majú poruchu funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

#### Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časť 5.2). Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Starší pacienti (nad 65 rokov)

Odporúčaná začiatková dávka aliskirenu u starších pacientov je 150 mg. Zvýšením dávky na 300 mg sa u väčšiny starších pacientov nedosiahne ďalšie klinicky významné zníženie krvného tlaku.

#### Deti a dospievajúci

Sprimeo HCT sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1), alebo na iné látky odvodené od sulfónamidov.
- Anamnéza angioedému pri liečbe aliskirenom.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Anúria.
- Závažné poškodenie funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalcémia a symptomatická hyperurikémia.
- Závažné poškodenie funkcie pečene.
- Súbežné použitie aliskirenu s cyklosporínom a itrakonazolom, dvomi vysoko účinnými inhibítormi P-gp, a inými silnými inhibítormi P-gp (napr. chinidínom) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).



#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Hypotenzia, synkopa, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a zmeny funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) sa zaznamenali u citlivých osôb, zvlášť pri kombinovaní liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém (pozri časť 5.1). Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón kombinovaním aliskirenu s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II (ARB) sa preto neodporúča.

Použitie aliskirenu v kombinácii s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časť 4.3).

##### Srdcové zlyhávanie

Aliskiren sa má používať s opatnosťou u pacientov so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca (funkčná trieda III-IV podľa New York Heart Association (NYHA)). Sprimeo HCT sa má používať opatrne u pacientov so srdcovým zlyhávaním vzhľadom na obmedzené údaje o klinickej účinnosti a bezpečnosti.

##### Angioedém

Tak ako pri iných látkach pôsobiacich na systém renín-angiotenzín, u pacientov liečených aliskirenom sa zaznamenali angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka).

Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch vyskytli po použití iných liekov, ktoré môžu vyvolať angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II) (pozri časť 4.8).

U pacientov s angioedémom v anamnéze môže byť vyššie riziko výskytu angioedému počas liečby aliskirenom (pozri časti 4.3 a 4.8). Pri predpisovaní aliskirenu pacientom s angioedémom v anamnéze je preto potrebná opatnosť a takýchto pacientov je potrebné počas liečby dôsledne sledovať (pozri časť 4.8), zvlášť na začiatku liečby.

Ak vznikne angioedém, Sprimeo HCT sa má okamžite vysadiť a má sa poskytnúť príslušná liečba a monitorovanie až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov a prejavov. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtanu sa má podať adrenalín. Okrem toho sa majú vykonať opatrenia potrebné na udržanie priechodnosti dýchacích ciest.

##### Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

U pacientov s depléciou sodíka a/alebo objemu, napr. u pacientov užívajúcich vysoké dávky diuretík, sa po začatí liečby Sprimeom HCT môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Sprimeo HCT sa má použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej deplécie sodíka a/alebo objemu.

### Nerovnováha elektrolytov

Liečba Sprimeom HCT sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a akejkol'vek súbežne existujúcej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so strácaním soli a prerennálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlorotiazidom, Sprimeo HCT sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka. Hoci sa pri používaní tiazidových diuretik môže vyvinúť hypokaliémia, súčasná liečba aliskirenom môže znižovať hypokaliémiu vyvolanú diuretikom. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, pacientov so zvýšenou diurézou, pacientov s neprimeraným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Naproti tomu sa pri použití aliskirenu po uvedení na trh pozorovalo zvýšenie draslíka v sére, ktoré môže byť exacerbované súbežným použitím iných látok účinkujúcich na RAAS alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.3, 4.5 a 4.8).

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progredujúcou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlorotiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby Sprimeom HCT vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Nie sú dôkazy o tom, že by Sprimeo HCT znižovalo hyponatriémiu vyvolanú diuretikom alebo bránilo jej vzniku. Deficit chloridu je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčíka.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a slabé zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov s hyperkalcémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkol'vek existujúcej hyperkalcémie. Sprimeo HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalcémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalcémia môže poukazovať na skrytý hyperparatyroidizmus. Tiazidy je potrebné vysadiť pred vykonaním testov na funkciu prístítnych teliesok.

### Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Sprimeo HCT u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov vrátane draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Použitie Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo anúriou (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek ( $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Sprimeo HCT pacientom, ktorým nedávno transplantovali obličku.

Tak ako pri iných látkach, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, pri podávaní aliskirenu je potrebná opatrnosť, keď sú prítomné stavy predisponujúce k dysfunkcii obličiek, ako je hypovolémia (napr. následkom straty krvi, závažnej alebo dlho pretrvávajúcej hnačky, pretrvávajúceho vracania atď.), ochorenie srdca, ochorenie pečene, diabetes mellitus alebo ochorenie obličiek. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Po uvedení aliskirenu na trh sa u rizikových pacientov, ktorí dostávali aliskiren, zaznamenalo akútne zlyhanie obličiek, reverzibilné po ukončení liečby. Pri vzniku akýchkoľvek príznakov zlyhania obličiek sa má aliskiren ihneď vysadiť.

#### Poškodenie funkcie pečene

Tiazidy sa majú opatrne používať u pacientov s poškodením funkcie pečene alebo progredujúcim ochorením pečene, pretože malé zmeny v rovnováhe tekutín a elektrolytov môžu navodiť pečeno-  
vú kómu. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upravovať začiatočnú dávku. Nie sú dostupné údaje o použití Sprimea HCT u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Pre hydrochlorotiazidovú zložku je použitie Sprimea HCT kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2).

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s podávaním Sprimea HCT pacientom s poškodením funkcie pečene.

#### Stredne silné inhibítory P-gp

Súčasné podávanie aliskirenu 300 mg s ketokonazolom 200 mg alebo verapamilom 240 mg vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76% alebo 97%. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva so stredne silnými inhibítormi P-gp, ako je ketokonazol alebo verapamil (pozri časť 4.5).

#### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofičná kardiomyopatia

Tak ako pri ostatných vazodilatanciách, mimoriadna opatrnosť je potrebná u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofičnou kardiomyopatiou.

#### Stenóza renálnej artérie a renovaskulárna hypertenzia

Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií o použití Sprimea HCT u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitárnej obličke. Tak ako pri iných látkach, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, riziko insuficiencie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek je zvýšené, keď sa aliskiren podáva pacientom so stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov je preto potrebné postupovať opatrne. Ak dôjde k zlyhaniu obličiek, liečba sa má ukončiť.

#### Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

#### Metabolické a endokrinné účinky

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu a triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetes môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík. Súbežné použitie Sprimea HCT s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus (pozri časť 4.3).

Pre hydrochlorotiazidovú zložku je Sprimeo HCT kontraindikované pri symptomatickej hyperurikémii (pozri časť 4.3). Hydrochlorotiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a mierne zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalciémie. Sprimeo HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok.

#### Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby Sprimeom HCT vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

#### Akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlorotiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou, ktorá mala za následok akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlorotiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezníži. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfonamidy alebo penicilín v anamnéze.

#### Všeobecne

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky sa liečba Sprimeom HCT má ukončiť.

Tak ako pri každom antihypertenzívnom lieku, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo iným ischemickým kardiovaskulárnym ochorením môže mať za následok infarkt myokardu alebo cievnu mozgovú príhodu.

Reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

#### Pomocné látky

Sprimeo HCT obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózogalaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Sprimeo HCT obsahuje pšeničný škrob. Je vhodné pre ľudí s celiakiou. Pacienti s alergiou na pšenicu (iné ochorenie ako celiakia) nemajú užívať tento liek.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Informácie o interakciách Sprimea HCT

*Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére:* Depléciu draslíka účinkom hydrochlorotiazidu zmiernuje účinok aliskirenu, ktorý draslík šetrí. Naproti tomu možno predpokladať, že tento účinok hydrochlorotiazidu na draslík v sére budú potenciovat' iné lieky, ktoré sa spájajú so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, kortikosteroidy, laxatíva, adrenokortikotropný hormón (ACTH), amfotericín, karbenoxolón, penicilín G, deriváty kyseliny salicylovej). Naopak, súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich kálium, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasne podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

*Lieky ovplyvňované poruchami draslíka v sére:* Odporúča sa pravidelne monitorovať draslík v sére, keď sa Sprimeo HCT podáva s liekmi, ktoré sú ovplyvňované poruchami draslíka v sére (napr. digitálistové glykozidy, antiarytmiká).

*Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny a neselektívnych NSAID:* Tak ako aj iné látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín, NSAID môžu znížiť antihypertenzívny účinok aliskirenu. NSAID môžu tiež oslabiť diuretickú a antihypertenzívnu aktivitu hydrochlorotiazidu.

U niektorých pacientov s narušenou funkciou obličiek (dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti) môžu aliskiren a hydrochlorotiazid podávané súčasne s NSAID vyvolať ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa pri použití Sprimea HCT s NSAID vyžaduje opatrnosť, najmä u starších pacientov.

*Iné antihypertenzíva:* Antihypertenzívny účinok Sprimea HCT sa môže zvyšovať pri súčasnom podávaní iných antihypertenzív.

### Ďalšie informácie o interakciách s aliskirenom

Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Medzi látky, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách aliskirenu, patria acenokumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrát, pioglitazón, alopurinol, izosorbid-5-mononitrát, digoxín, metformín, amlodipín, atorvastatín, cimetidín a hydrochlorotiazid. Nezistili sa žiadne klinicky významné interakcie. Vzhľadom na to nie je potrebná úprava dávkovania aliskirenu alebo týchto súčasne podávaných liekov.

*Interakcie s glykoproteínom P:* V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľuchou. Rifampicín, ktorý je induktorom P-gp, znížil v klinickej štúdiu biologickú dostupnosť aliskirenu o približne 50%. Iné induktory P-gp (ľubovník bodkovaný) môžu znižovať biologickú dostupnosť aliskirenu. Hoci sa to pri aliskirene neskúmalo, je známe, že P-gp reguluje aj absorpciu mnohých substrátov tkanivami a inhibítory P-gp môžu zvyšovať pomer koncentrácií v tkanivách a plazme. Preto inhibítory P-gp môžu zvyšovať hladiny v tkanivách viac ako hladiny v plazme. Potenciál pre liekové interakcie lokalizované na P-gp bude pravdepodobne závisieť od miery inhibície tohto transportéra.

*Silné inhibitory P-gp:* Štúdia liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým osobám ukázala, že cyklosporín (200 a 600 mg) zvyšuje  $C_{max}$  aliskirenu v dávke 75 mg približne 2,5-krát a AUC približne 5-krát. Zvýšenie môže byť väčšie pri vyšších dávkach aliskirenu. U zdravých osôb itrakonazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5-násobne a  $C_{max}$  5,8-násobne. Preto je kontraindikované súčasné použitie aliskirenu a silných inhibítorov P-gp (pozri časť 4.3).

*Stredne silné inhibitory P-gp:* Súčasné podávanie ketokonazolu (200 mg) alebo verapamilu (240 mg) s aliskirenom (300 mg) vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76% alebo 97%. Predpokladá sa, že zmena plazmatických hladín aliskirenu v prítomnosti ketokonazolu alebo verapamilu je v rozmedzí, ktoré by sa dosiahlo zdvojnásobením dávky aliskirenu; zistilo sa, že dávky aliskirenu až do 600 mg, alebo dvojnásobku najvyššej odporúčanej terapeutickej dávky, sa dobre znášali v kontrolovaných klinických skúšaní. Predklinické štúdie naznačujú, že súčasné podávanie aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinálnu absorpciu aliskirenu a znižuje jeho vylučovanie žľou. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva s ketokonazolom, verapamilom alebo inými stredne silnými inhibítormi P-gp (klaritromycínom, telitromycínom, erytromycínom, amiodarónom).

*Substráty alebo slabé inhibitory P-gp:* Nepozorovali sa významné interakcie s atenololom, digoxínom, amlodipínom alebo cimetidínom. Pri podávaní s atorvastatínom (80 mg) sa AUC a  $C_{max}$  aliskirenu (300 mg) v rovnovážnom stave zvýšili o 50%.

*Inhibitory polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP):* Predklinické štúdie naznačujú, že aliskiren môže byť substrátom polypeptidov transportujúcich organické anióny. Preto je pri súbežnom podávaní možnosť interakcií medzi inhibítormi OATP a aliskirenom (pozri interakciu s grapefruitovou šťavou).

*Grapefruitová šťava:* Podanie grapefruitovej šťavy s aliskirenom spôsobilo zníženie AUC a  $C_{max}$  aliskirenu. Súčasné podanie so 150 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 61% a súčasné podanie s 300 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 38%. Tento pokles pravdepodobne spôsobuje inhibícia absorpcie aliskirenu sprostredkovanou polypeptidom transportujúcim organické anióny v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom na riziko zlyhania liečby sa preto grapefruitová šťava nemá požiť spolu so Sprimeom HCT.

*Furosemid:* Keď sa aliskiren podával súčasne s furosemidom, AUC furosemidu sa znížila o 28% a jeho  $C_{max}$  o 49%. Preto sa odporúča monitorovať účinky, keď sa liečba furosemidom začína alebo upravuje, aby sa predišlo jeho možnej nedostatočnej využitiu v klinických situáciách objemového preťaženia.

*Warfarín:* Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarínu sa nevyhodnotili.

*Interakcie s jedlom:* Zistilo sa, že jedlá s vysokým obsahom tuku podstatne znižujú absorpciu aliskirenu.

### Ďalšie informácie o interakciách s hydrochlorotiazidom

Nasledujúce lieky môžu interagovať so súbežne podávanými tiazidovými diuretikami:

*Lítium:* Tiazidy znižujú obličkový klírens lítia, preto sa pri užívaní hydrochlorotiazidu môže zvýšiť riziko toxických účinkov lítia. Súčasné podávanie lítia a hydrochlorotiazidu sa neodporúča. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa počas ich súčasného užívania starostlivo monitorovať hladinu lítia v sére.

*Liečivá, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes:* Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlorotiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsades de pointes*, hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.

*Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére:* Hyponatriemizujúci účinok diuretík môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatrnosť.

*Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín):* Hydrochlorotiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.

*Digoxín alebo iné digitálisové glykozidy:* Hypokaliémia alebo hypomagneziémia vyvolané tiazidmi sa môžu vyskytnúť ako nežiaduce účinky napomáhajúce vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálisom.

*Vitamín D a soli vápnika:* Podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potenciovat' zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretík tiazidového typu môže vyvolať hyperkalcémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalcémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D) zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.

*Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká):* Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika (pozri časť 4.4). Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlorotiazidu.

*Betablokátory a diazoxid:* Súčasné užívanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.

*Lieky používané na liečbu dny:* Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

*Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka:* Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu.

*Amantadín:* Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.

*Iónomeničové živice:* Absorpciu tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu znižuje cholestyramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretík. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlorotiazidu a živice, keď sa hydrochlorotiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.

*Cytotoxické látky:* Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potenciovat' ich myelosupresívne účinky.

*Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva:* Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu potenciujú účinok relaxancií kostrového svalstva, napr. derivátov kurare.

*Alkohol, barbituráty alebo narkotiká:* Súbežné podávanie tiazidových diuretík s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potenciovat' ortostatickú hypotenziu.

*Metyldopa:* Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súčasnom použití hydrochlorotiazidu a metyldopy.

*Kontrastné látky obsahujúce jód:* V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití aliskirenu u gravidných žien. Aliskiren nemal teratogénne účinky u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Iné látky, ktoré priamo pôsobia na RAAS, sa spájali so závažnými malformáciami plodu a smrťou novorodencov, keď sa používali počas druhého a tretieho trimestra. S použitím hydrochlorotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlorotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať na liečbu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsie pre riziko poklesu objemu plazmy a hypoperfúzie placenty, bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien, s výnimkou zriedkavých situácií, keď nemožno použiť inú liečbu.



S touto kombináciou sa nevykonali osobitné klinické skúšania, preto sa Sprimeo HCT nemá používať počas prvého trimestra gravidity alebo u žien, ktoré plánujú otehotnieť, a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3). Pred plánovanou graviditou je potrebné prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu. Ak sa gravidita zistí počas liečby, Sprimeo HCT je potrebné čo najskôr vysadiť.

#### Laktácia

Nie je známe, či sa aliskiren vylučuje do ľudského mlieka. Aliskiren sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkaních samíc.

Hydrochlorotiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka.

Použitie Sprimea HCT sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Sprimeo HCT používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nie je pravdepodobné, že Sprimeo HCT ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné brať do úvahy, že pri každej antihypertenzívnej liečbe sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Kombinácia aliskiren/hydrochlorotiazid

Bezpečnosť Sprimea HCT sa hodnotila v 9 klinických skúšaniach s viac ako 3 900 pacientmi, z ktorých viac ako 700 bolo liečených vyše 6 mesiacov a 190 vyše 1 roka. Incidencia nežiaducich reakcií nevykazovala súvislosť s pohlavím, vekom, indexom telesnej hmotnosti, rasou ani etnickou príslušnosťou. Celková incidencia nežiaducich príhod pri liečbe Sprimeom HCT bola do dávky 300 mg/25 mg podobná ako pri placebe. Nežiaduce reakcie boli spravidla mierne a prechodné a len zriedkavo si vyžiadali ukončenie liečby. Najčastejšou nežiaducou reakciou na liek pozorovanou pri Sprimeu HCT je hnačka. Nežiaduce liekové reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek Sprimea HCT (aliskirene a hydrochlorotiazide), ktoré sú uvedené v príslušných odsekoch o jednotlivých zložkách, sa môžu vyskytnúť aj pri Sprimeu HCT.

Frekvencia nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	Hnačka

*Hnačka:* Hnačka je nežiaduca lieková reakcia na aliskiren súvisiaca s veľkosťou dávky. V kontrolovaných klinických skúšaniach bola incidencia hnačky u pacientov liečených Sprimeom HCT 1,3% v porovnaní s 1,4% u pacientov liečených aliskirenom alebo 1,9% u pacientov liečených hydrochlorotiazidom.

*Sérový draslík:* Vo veľkom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom sa opačné účinky aliskirenu (150 mg alebo 300 mg) a hydrochlorotiazidu (12,5 mg alebo 25 mg) na sérový draslík u mnohých pacientov približne vyrovnávali. U iných pacientov môže prevládať buď jeden, alebo druhý účinok. U rizikových pacientov je potrebné v náležitých intervaloch pravidelne stanovovať sérový draslík, aby sa zistila prípadná nerovnováha elektrolytov (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek sa môžu vyskytnúť pri Sprimeu HCT, aj keď sa v klinických skúšaní nepozorovali.

#### Aliskiren

Pri liečbe aliskirenom do dávky 300 mg bola celková incidencia nežiaducich reakcií podobná ako pri placebe. Vo všeobecnosti nežiaduce reakcie boli mierne a prechodné a len zriedka si vyžiadali prerušenie liečby. Najčastejšou nežiaducou reakciou na liek je hnačka.

Známe nežiaduce liekové reakcie na aliskiren sú uvedené v tabuľke nižšie, pričom použitá konvencia je rovnaká, ako predtým pri fixnej kombinácii.

<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Závraty
<b>Poruchy ciev</b>	
Menej časté:	Hypotenzia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	Hnačka
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Zriedkavé:	Reakcie z precitlivenosti
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Menej časté:	Exantém, závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcií ústnej sliznice
Zriedkavé:	Angioedém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Časté:	Artralgia
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Menej časté:	Akútne zlyhanie obličiek, poškodenie funkcie obličiek
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Menej časté:	Periférny edém
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Časté:	Hyperkaliémia
Zriedkavé:	Zníženie hemoglobínu, zníženie hematokritu
Zriedkavé:	Zvýšenie kreatinínu v krvi

Počas liečby aliskirenom sa vyskytli angioedém a reakcie z precitlivenosti. V kontrolovaných klinických skúšaní sa angioedém a reakcie z precitlivenosti počas liečby aliskirenom zaznamenali zriedkavo, s výskytom porovnateľným pri liečbe placebom alebo komparátormi.

Prípady angioedému alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) boli hlásené aj pri použití po uvedení na trh. Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch dávali do súvislosti s podaním iných liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibítorov ACE alebo ARB).

Reakcie z precitlivosti sa zaznamenali aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh.

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakciu z precitlivosti/angioedém (zvlášť ťažkostí s dýchaním alebo prehĺtaním, exantému, svrbenia, urtikárie alebo edému tváre, končatín, očí, pier a/alebo jazyka, závratov) pacienti majú prerušiť liečbu a spojiť sa s lekárom (pozri časť 4.4).

Artralgia bola hlásená pri používaní lieku po uvedení na trh. V niektorých prípadoch sa vyskytla ako súčasť reakcie z precitlivosti.

*Hemoglobín a hematokrit:* Pozoroval sa malý pokles hemoglobínu a hematokritu (priemerný pokles približne o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových percent). Žiadni pacienti neukončili liečbu pre anémiu. Tento účinok sa pozoruje aj pri iných látkach pôsobiacich na systém renín-angiotenzín, napr. pri ACEI a ARB.

*Sérový draslík:* Zvýšenie draslíka v sére sa pozorovalo pri aliskirene a môže ho exacerbovať súbežné použitie iných látok účinkujúcich na RAAS alebo použitie NSAID. V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Po uvedení na trh sa zaznamenala porucha funkcie obličiek a prípady akútneho zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4). Vyskytli sa aj hlásenia o periférnom edéme, zvýšení kreatinínu v krvi a závažných kožných nežiaducich reakciách (SCAR) vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcií ústnej sliznice.

### Hydrochlorotiazid

Hydrochlorotiazid sa predpisuje vo veľkom rozsahu už mnoho rokov, často vo vyšších dávkach, než aké obsahuje Sprimeo HCT. Nasledujúce nežiaduce reakcie sa zaznamenali u pacientov liečených samotnými tiazidovými diuretikami vrátane hydrochlorotiazidu:

<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Zriedkavé:	Trombocytopénia, niekedy s purpurou
Veľmi zriedkavé:	Agranulocytóza, útlm kostnej drene, hemolytická anémia, leukopénia
Neznáme:	Aplastická anémia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Veľmi zriedkavé:	Precitlivenosť
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté:	Hypokaliémia
Časté:	Hyperurikémia, hypomagneziémia, hyponatriémia
Zriedkavé:	Hyperkalcémia, hyperglykémia, zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete
Veľmi zriedkavé:	Hypochloremická alkalóza
<b>Psychické poruchy</b>	
Zriedkavé:	Depresia, poruchy spánku
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Zriedkavé:	Závraty, bolesť hlavy, parestézia
<b>Poruchy oka</b>	
Zriedkavé:	Zhoršenie videnia
Neznáme:	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Zriedkavé:	Srdcové arytmie
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté:	Ortostatická hypotenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Veľmi zriedkavé:	Respiračná tieseň (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	Znížená chuť do jedenia, slabá nauzea a vracanie
Zriedkavé:	Neprijemné pocity v bruchu, zápcha, hnačka
Veľmi zriedkavé:	Pankreatitída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Zriedkavé:	Intrahepatálna cholestáza, žltáčka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté:	Urtikária a iné formy exantému
Zriedkavé:	Reakcie z fotosenzitivity
Veľmi zriedkavé:	Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza
Neznáme:	Multiformný erytém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Neznáme:	Svalové spazmy
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Neznáme:	Dysfunkcia obličiek, akútne zlyhanie obličiek
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Časté:	Impotencia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Neznáme:	Asténia, pyrexia
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Veľmi časté:	Zvýšenie hodnôt cholesterolu a triacylglycerolov
Zriedkavé:	Glykozúria

## 4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné informácie o liečbe predávkovania Sprimeom HCT. Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu.

Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratáciou v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie príznaky a prejavy predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo môže zosilniť srdcové arytmie spojené so súbežným užívaním digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov. Pri vzniku symptomatickej hypotenzie sa má začať podporná liečba.

V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD), ktorí boli liečení hemodialýzou, bol klírens aliskirenu dialýzou nízky (< 2% perorálneho klírensu). Preto dialýza nie je vhodná na liečbu nadmernej expozície aliskirenu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinácie inhibítora renínu (aliskiren) s diuretikami (hydrochlorotiazid), ATC kód: C09XA52

Sprimeo HCT kombinuje dve antihypertenzívne látky na zníženie krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: aliskiren patrí do triedy priamych inhibítorov renínu a hydrochlorotiazid do triedy tiazidových diuretík. Kombinácia týchto dvoch látok s komplementárnymi mechanizmami účinku má aditívny antihypertenzívny účinok, ktorý znižuje krvný tlak vo väčšej miere než každá zložka samostatne.

#### Aliskiren

Aliskiren je perorálne aktívny, nepeptidový, účinný a selektívny priamy inhibítor humánneho renínu.

Aliskiren inhibíciou enzýmu renín inhibuje RAAS v bode aktivácie, čím blokuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I a znižuje hladiny angiotenzínu I a angiotenzínu II. Zatiaľ čo iné látky, ktoré inhibujú RAAS (inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) a blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB)) spôsobujú kompenzačné zvýšenie plazmatickej renínovej aktivity (PRA), liečba aliskirenom znižuje PRA u pacientov s hypertenziou približne o 50 až 80%. Podobný pokles sa zistil pri kombinácii aliskirenu s inými antihypertenzívami. Klinické dôsledky účinkov na PRA v súčasnosti nie sú známe.

U pacientov s hypertenziou podávanie aliskirenu raz denne v dávke 150 mg a 300 mg vyvolávalo pokles systolického aj diastolického krvného tlaku závislý od dávky, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami (zachovávajúc priaznivý účinok zavčas ráno) s priemerným pomerom maxima a minima diastolickej odpovede až do 98% pri dávke 300 mg. Po 2 týždňoch sa pozorovalo 85 až 90% maximálneho antihypertenzívneho účinku. Antihypertenzívny účinok pretrvával počas dlhodobej liečby (12 mesiacov) a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti.

Dostupné sú klinické štúdie kombinovanej liečby aliskirenom pridaným k diuretikum hydrochlorotiazidu, blokátoru kalciových kanálov amlodipínu a k betablokátoru atenololu. Tieto kombinácie boli účinné a dobre sa tolerovali.

Účinnosť a bezpečnosť liečby založenej na aliskirene sa porovnali s liečbou založenou na ramiprile v štúdiu noninferiority trvajúcej 9 mesiacov u 901 starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) s esenciálnou systolickou hypertenziou. Aliskiren 150 mg alebo 300 mg denne alebo ramipril 5 mg alebo 10 mg denne sa podávali 36 týždňov s možnosťou prídavnej liečby hydrochlorotiazidom (12,5 mg alebo 25 mg) po 12. týždni a amlodipínom (5 mg alebo 10 mg) po 22. týždni. V období 12 týždňov znížila monoterapia aliskirenom systolický/diastolický tlak krvi o 14,0/5,1 mmHg v porovnaní s 11,6/3,6 mmHg pri ramiprile, čo je v súlade s noninferioritou aliskirenu oproti ramiprilu pri zvolených dávkovaniach, pričom rozdiely systolického a diastolického krvného tlaku boli štatisticky významné. Znášanlivosť bola porovnateľná v oboch skupinách liečby, ale kašeľ sa zaznamenal častejšie pri podávaní ramiprilu ako pri podávaní aliskirenu (14,2% oproti 4,4%), zatiaľ čo hnačka bola častejšia pri podávaní aliskirenu ako pri podávaní ramiprilu (6,6% oproti 5,0%).

V štúdiu trvajúcej 8 týždňov u 754 starších ( $\geq 65$  rokov) a starých (30%  $\geq 75$  rokov) pacientov s hypertenziou vyvolal aliskiren v dávkach 75 mg, 150 mg a 300 mg štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku (systolického a diastolického) v porovnaní s placebom. Ďalší antihypertenzívny účinok sa nepozoroval pri 300 mg aliskirenu v porovnaní so 150 mg aliskirenu. Všetky tri dávky dobre znášali starší aj starí pacienti.

Hypotenzia po prvej dávke a účinok na tepovú frekvenciu sa nepreukázali u pacientov liečených v kontrolovaných klinických skúšaní. Po prerušení liečby sa hodnoty krvného tlaku postupne vrátili na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých týždňov, pričom „rebound“ účinok na krvný tlak alebo PRA sa nedokázal.

V štúdiu trvajúcej 36 týždňov u 820 pacientov s ischemickou dysfunkciou ľavej komory sa pri aliskirene v porovnaní s placebom, keď sa pridali k základnej liečbe, nezistili zmeny v remodelácii komory, stanovené prostredníctvom objemu ľavej komory na konci systoly.

Kombinované počty úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, opakovaných infarktov myokardu, mozgových cievnych príhod a náhlych úmrtí s resuscitáciou boli podobné v skupinách aliskirenu a placeba. Avšak u pacientov, ktorí dostávali aliskiren, bol v porovnaní so skupinou placeba významne vyšší výskyt hyperkaliémie, hypotenzie a dysfunkcie obličiek.

Prínos aliskirenu pre kardiovaskulárny systém a/alebo obličky sa vyhodnotil v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 8 606 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek (preukázanou proteínúriou a/alebo GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) s kardiovaskulárnou chorobou alebo bez nej. U väčšiny pacientov bol arteriálny krvný tlak dostatočne znížený pri zaradení do skúšania. Primárny ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych a obličkových komplikácií.

V tomto klinickom skúšaní sa 300 mg aliskirenu porovnávalo s placebom, keď sa pridali k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňala buď inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátor receptorov angiotenzínu. Skúšanie sa predčasne ukončilo, pretože nebolo pravdepodobné, že pre jeho účastníkov je aliskiren prínosom. Predbežné výsledky klinického skúšania ukázali pomer rizika pre primárny ukazovateľ 1,09 v prospech placeba (interval spoľahlivosti 95%: 0,97, 1,22, 2-stranné  $p=0,17$ ). Okrem toho sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pozorovala zvýšená incidencia závažných nežiaducich následkov pri obličkových komplikáciách (4,7% oproti 3,3%), hyperkaliémii (36,9% oproti 27,1%), hypotenzii (18,4% oproti 14,6%) a cievnej mozgovej príhode (2,7% oproti 2,0%). Zvýšenie incidence nefatálnej cievnej mozgovej príhody bolo väčšie u pacientov s insuficienciou obličiek.

### Hydrochlorotiazid

Miesto účinku tiazidových diuretik je predovšetkým v obličkovom distálnom stočenom tubule. Preukázalo sa, že v kôre obličiek je receptor s vysokou afinitou, ktorý je primárnym väzbovým miestom účinku tiazidového diuretika a inhibície transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Mechanizmus účinku tiazidov je založený na inhibícii symportéra Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> kompetíciou o miesto Cl<sup>-</sup>, čím sa ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšovaním vylučovania sodíka a chloridu približne v rovnakom rozsahu, a nepriamo týmto diuretickým pôsobením, ktorým sa znižuje objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej reninovej aktivity, sekrécie aldosterónu a straty draslíka močom, a znížením draslíka v sére.

### Aliskiren/hydrochlorotiazid

V klinických skúšaníach dostávalo Sprimeo HCT raz denne viac ako 3 900 pacientov s hypertenziou.

U pacientov s hypertenziou podávanie Sprimea HCT raz denne viedlo k zníženiu systolického aj diastolického tlaku krvi závislému od dávky, ktoré sa zachovalo počas celého 24-hodinového dávkovacieho intervalu. Antihypertenzívny účinok sa väčšinou prejaví počas 1 týždňa a maximálny účinok sa spravidla pozoruje počas 4 týždňov. Antihypertenzívny účinok sa udržal počas dlhodobej liečby a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti.

Antihypertenzívny účinok jednorazovej dávky kombinácie pretrvával 24 hodín. Po skončení liečby aliskirenom (aliskiren s pridaným hydrochlorotiazidom alebo bez neho) bol návrat krvného tlaku k východiskovej hodnote postupný (3–4 týždne), bez preukázaného „rebound“ účinku.

Sprimeo HCT sa skúmalo v skúšaní kontrolovanom placebom, do ktorého bolo zaradených 2 762 pacientov s hypertenziou s diastolickým tlakom krvi  $\geq 95$  mmHg a  $< 110$  mmHg (priemerný východiskový tlak krvi 153,6/99,2 mmHg). V tejto štúdii Sprimeo HCT v dávkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg vyvolávalo zníženie tlaku krvi (systolického/diastolického) závislé od dávky od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg, v porovnaní so 7,5/6,9 mmHg pri placebe. Väčšie zníženie tlaku krvi pri týchto kombinovaných dávkach bolo tiež významne väčšie ako pri zodpovedajúcich dávkach aliskirenu a hydrochlorotiazidu, keď sa podávali samostatne. Kombinácia aliskirenu a hydrochlorotiazidu neutralizovala reaktívne zvýšenie PRA vyvolané hydrochlorotiazidom.

Keď sa Sprimeo HCT podávalo pacientom s hypertenziou s výrazne zvýšeným tlakom krvi (systolický tlak krvi  $\geq 160$  mmHg a/alebo diastolický tlak krvi  $\geq 100$  mmHg), pri dávkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg podávaných po monoterapii bez titrácie nahor sa ukázali významne vyššie podiely pacientov s úpravou systolického/diastolického tlaku krvi ( $< 140/90$  mmHg) v porovnaní so zodpovedajúcimi monoterapiami. V tejto populácii Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg až 300 mg/25 mg v závislosti od dávky spôsobilo zníženie systolického/diastolického tlaku krvi od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, čo bolo významne lepšie ako pri zodpovedajúcich monoterapiách. Bezpečnosť kombinovanej liečby a zodpovedajúcich monoterapií bola podobná bez ohľadu na závažnosť hypertenzie alebo prítomnosť či neprítomnosť ďalšieho kardiovaskulárneho rizika. Pri kombinovanej liečbe boli hypotenzia a súvisiace nežiaduce udalosti menej časté, bez zvýšenia ich incidencie u starších pacientov.

V štúdii s 880 randomizovanými pacientmi s nedostatočnou odpoveďou na liečbu aliskirenom 300 mg vyvolala kombinácia aliskirenu/hydrochlorotiazidu 300 mg/25 mg zníženie systolického/diastolického tlaku krvi o 15,8/11,0 mmHg, čo bolo významne viac ako pri monoterapii aliskirenom 300 mg. V štúdii so 722 randomizovanými pacientmi s nedostatočnou odpoveďou na liečbu hydrochlorotiazidom 25 mg vyvolala kombinácia aliskirenu/hydrochlorotiazidu 300 mg/25 mg zníženie systolického/diastolického tlaku krvi o 16,78/10,7 mmHg, čo bolo významne viac ako pri monoterapii hydrochlorotiazidom 25 mg.

V ďalšom klinickom skúšaní sa tiež hodnotila účinnosť a bezpečnosť Sprimea HCT u 489 obéznych pacientov s hypertenziou bez odpovede na liečbu hydrochlorotiazidom 25 mg (východiskový systolický/diastolický tlak krvi 149,4/96,8 mmHg). V tejto populácii, u ktorej sa hypertenzia ťažko lieči, Sprimeo HCT vyvolalo zníženie tlaku krvi (systolického/diastolického) o 15,8/11,9 mmHg v porovnaní s 15,4/11,3 mmHg pri liečbe irbesartanom/hydrochlorotiazidom, 13,6/10,3 mmHg pri liečbe amlodipínom/hydrochlorotiazidom a 8,6/7,9 mmHg pri monoterapii hydrochlorotiazidom, s podobnou bezpečnosťou ako pri monoterapii hydrochlorotiazidom.

V štúdií so 183 randomizovanými pacientmi so závažnou hypertenziou (priemerný diastolický tlak krvi v sede  $\geq 105$  a  $< 120$  mmHg) sa liečebný režim aliskirenu s možným pridaním hydrochlorotiazidu 25 mg ukázal ako bezpečný a účinný pri znižovaní tlaku krvi.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Aliskiren

#### Absorpcia

Po perorálnej absorpcii sa maximálne plazmatické koncentrácie aliskirenu dosiahnu po 1-3 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť aliskirenu predstavuje približne 2-3%. Jedlá s vysokým obsahom tuku znižujú  $C_{max}$  o 85% a AUC o 70%. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5-7 dní po podávaní raz denne a rovnovážne hladiny sú približne 2-krát vyššie ako po začiatkovej dávke.

#### Distribúcia

Po intravenóznom podaní je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 135 litrov, čo naznačuje, že aliskiren sa distribuuje extenzívne do extravaskulárneho priestoru. Väzba aliskirenu na bielkoviny plazmy je stredne silná (47-51%) a nezávisí od koncentrácie.

#### Metabolizmus a eliminácia

Priemerný polčas je asi 40 hodín (rozmedzie 34-41 hodín). Aliskiren sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme stolicou (nájdenný podiel rádioaktívne značenej perorálnej dávky = 91%). Približne 1,4% celkovej perorálnej dávky sa metabolizuje. Enzým zodpovedný za tento metabolizmus je CYP3A4. Po perorálnom podaní sa približne 0,6% dávky nájde v moči. Po intravenóznom podaní je priemerný plazmatický klírens približne 9 l/hod.

#### Linearita

Expozícia aliskirenu sa zvyšovala o niečo viac, ako bolo úmerné zvyšovaniu dávky. Po podaní jednorazovej dávky v rozmedzí dávok 75 až 600 mg spôsobilo 2-násobné zvýšenie dávky ~2,3-násobné zvýšenie AUC a 2,6-násobné zvýšenie  $C_{max}$ . Mechanizmus zodpovedný za odchýlku od úmernosti dávky sa neidentifikoval. Možný mechanizmus je saturácia transportérov v mieste absorpcie alebo v dráhe hepatobiliárneho klirensu.

### Hydrochlorotiazid

#### Absorpcia

Absorpcia hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je rýchla ( $T_{max}$  asi 2 hod). V terapeutickom rozmedzí je vzostup priemernej AUC lineárny a úmerný dávke.

Účinok jedla na absorpciu hydrochlorotiazidu má, pokiaľ vôbec, malý klinický význam. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je 70%.

#### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlorotiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70%), najmä sérový albumín. Hydrochlorotiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch približne 3-násobne oproti hladine v plazme.



### Metabolizmus a eliminácia

Hydrochlorotiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina. Hydrochlorotiazid sa eliminuje z plazmy s polčasom v priemere 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Kinetika hydrochlorotiazidu sa nemení po opakovanom podávaní a pri podávaní raz denne je akumulácia minimálna. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči močom ako nezmenená zlúčenina. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

### Aliskiren/hydrochlorotiazid

Po perorálnom podaní tabliet Sprimeo HCT je medián času dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie do 1 hodiny pre aliskiren a 2,5 hodiny pre hydrochlorotiazid.

Rýchlosť a rozsah absorpcie Sprimea HCT sa rovnajú biologickej dostupnosti aliskirenu a hydrochlorotiazidu, keď sa podávajú jednotlivo ako monoterapie. Pri Sprimeu HCT sa pozoroval podobný účinok jedla ako pri jednotlivých monoterapiách.

### Charakteristika u skupín pacientov

Preukázalo sa, že Sprimeo HCT je účinné ako antihypertenzívna liečba podávaná raz denne u dospelých pacientov bez ohľadu na ich pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti a etnickú príslušnosť.

Farmakokinetika aliskirenu nie je významne ovplyvnená u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým ochorením pečene. Preto nie je potrebná úprava začiatkovej dávky Sprimea HCT u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. Nie sú dostupné údaje o pacientoch s ťažkým poškodením funkcie pečene liečených Sprimeom HCT. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Nie je potrebná úprava začiatkovej dávky Sprimea HCT u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4). Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlorotiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC hydrochlorotiazidu na 3-násobok. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC na 8-násobok. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov s anúriou alebo so závažným poškodením funkcie obličiek ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a súbežné použitie Sprimea HCT s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ktorí boli liečení hemodialýzou. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 300 mg aliskirenu sa spájalo s veľmi malými zmenami farmakokinetiky aliskirenu (zmena  $C_{\max}$  o menej ako 1,2-násobok; zväčšenie AUC do 1,6-násobku) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami. Načasovanie hemodialýzy významne nezmenilo farmakokinetiku aliskirenu u pacientov s ESRD. Preto sa nevyžaduje úprava dávky u týchto pacientov, ak sa podanie aliskirenu pacientom s ESRD, ktorí sú liečení hemodialýzou, považuje za potrebné. Avšak použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Nie je potrebná úprava začiatkovej dávky Sprimea HCT u starších pacientov. Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlorotiazidu je znížený u zdravých starších osôb aj u starších osôb s hypertenziou v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi.

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie farmakologickej bezpečnosti aliskirenu neukázali žiadne nežiaduce účinky na funkciu centrálnej nervovej, dýchacej alebo kardiovaskulárnej sústavy. Nálezy v štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u zvierat boli v súlade so známym potenciálom pre miestne dráždenie alebo očakávanými farmakologickými účinkami aliskirenu. V štúdiu na potkanoch trvajúcej 2 roky a v štúdiu na transgénových myšiach trvajúcej 6 mesiacov sa nezistil karcinogénny potenciál aliskirenu. Jeden adenóm na hrubom čreve a jeden adenokarcinóm na slepom čreve zaznamenané u potkanov pri dávke 1 500 mg/kg/deň neboli štatisticky významné. Aliskiren nemal mutagénny potenciál, embryofetálnu toxicitu alebo teratogenitu. Fertilita, prenatalný vývoj a postnatalný vývoj u potkanov neboli ovplyvnené.

K predklinickým hodnoteniam, o ktoré sa opiera podávanie hydrochlorotiazidu u ľudí, patrili stanovenia genotoxicity *in vitro* a štúdie reprodukčnej toxicity a karcinogenity u hlodavcov. Dostupné sú rozsiahle klinické údaje o hydrochlorotiazide, ktoré sú spomenuté v príslušných častiach.

Nálezy pozorované v štúdiách toxicity trvajúcich 2 a 13 týždňov sa zhodovali s nálezmi pozorovanými v minulosti pri monoterapiách aliskirenom alebo hydrochlorotiazidom. Nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané nálezy, významné pre použitie u ľudí. Zvýšená vakuolizácia buniek zona glomerulosa nadobličiek sa pozorovala u potkanov v 13-týždňovej štúdiu toxicity. Nález sa pozoroval u zvierat, ktoré dostávali hydrochlorotiazid, ale nie u zvierat, ktoré dostávali samotný aliskiren alebo vehikulum. Nepreukázalo sa, že tento nález je zvýšený pri kombinácii liečiv aliskiren/hydrochlorotiazid, pretože jeho závažnosť u všetkých zvierat bola len minimálna.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza  
Krospovidón  
Monohydrát laktózy  
Pšeničný škrob  
Povidón  
Magnéziumstearát  
Bezvodý koloidný oxid kremičitý  
Mastenec

#### Obalová vrstva:

Mastenec  
Hypromelóza  
Makrogol  
Oxid titaničitý (E171)  
Červený oxid železitý (E172)  
Žltý oxid železitý (E172)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PA/Al/PVC – Al blistre:

Jednotlivé balenia obsahujúce 7, 14, 28, 30, 50 alebo 56 tabliet.

Spoločné balenia obsahujúce 90, 98 alebo 280 tabliet.

PVC/polychlórotrifluóroetylénové (PCTFE) – Al blistre:

Jednotlivé balenia obsahujúce 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 alebo 98 tabliet.

Jednotlivé balenia (perforované blistre s jednotlivými dávkami) obsahujúce 56 x 1 tabletu.

Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet.

Spoločné balenia (perforované blistre s jednotlivými dávkami) obsahujúce 98 x 1 tabletu.

Nie všetky veľkosti balenia a liekové sily musia byť uvedené na trh.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/021-040

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

23.06.2011

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZOV LIEKU

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocné látky: Každá tableta obsahuje 25 mg monohydrátu laktózy a 24,5 mg pšeničného škrobu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Bledofialová, obojstranne vypuklá, oválna, filmom obalená tableta s vyrazeným označením „CVP” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Sprimeo HCT je indikované u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený aliskirenom alebo hydrochlorotiazidom, keď sa používajú samotné.

Sprimeo HCT je indikované u pacientov s dostatočne zníženým krvným tlakom ako náhrada aliskirenu a hydrochlorotiazidu, podávaných súčasne v rovnakých dávkach, ako sú v kombinácii.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúčaná dávka Sprimea HCT je jedna tableta denne. Sprimeo HCT sa má užívať s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Grapefruitová šťava sa nemá požiť spolu s Sprimeom HCT.

Antihypertenzívny účinok sa väčšinou prejaví počas 1 týždňa a maximálny účinok sa spravidla pozoruje počas 4 týždňov.

Dávkovanie u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený monoterapiou aliskirenom alebo hydrochlorotiazidom

Pred prechodom na fixnú kombináciu možno odporučiť individuálnu titráciu dávky každej z dvoch zložiek. Ak je to klinicky opodstatnené, možno zväžiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu.

Sprimeo HCT 300 mg /12,5 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený samotným aliskirenom 300 mg alebo hydrochlorotiazidom 12,5 mg, alebo Sprimeom HCT 150 mg/12,5 mg.

Ak sa krvný tlak dostatočne nezníži po 2-4 týždňoch liečby, dávku možno titrovať až na maximum Sprimeo HCT 300 mg/25 mg denne. Dávkovanie má byť individuálne a upravované podľa klinickej odpovede pacienta.

#### Dávkovanie pri nahradení voľnej kombinácie

Pre pohodlie môžu pacienti, ktorí dostávajú aliskiren a hydrochlorotiazid v dvoch osobitných tabletách, prejsť na Sprimeo HCT, tabletu s fixnou kombináciou, ktorá obsahuje rovnaké dávky jednotlivých zložiek.

#### Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Pre hydrochlorotiazidovú zložku je použitie Sprimea HCT kontraindikované u pacientov s anúriou a u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (rýchlosť glomerulovej filtrácie (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Súbežné použitie Sprimea HCT s blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) alebo inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) je kontraindikované u pacientov, ktorí majú poruchu funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

#### Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časť 5.2). Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Starší pacienti (nad 65 rokov)

Odporúčaná začiatková dávka aliskirenu u starších pacientov je 150 mg. Zvýšením dávky na 300 mg sa u väčšiny starších pacientov nedosiahne ďalšie klinicky významné zníženie krvného tlaku.

#### Deti a dospievajúci

Sprimeo HCT sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1), alebo na iné látky odvodené od sulfónamidov.
- Anamnéza angioedému pri liečbe aliskirenom.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Anúria.
- Závažné poškodenie funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalcémia a symptomatická hyperurikémia.
- Závažné poškodenie funkcie pečene.
- Súbežné použitie aliskirenu s cyklosporínom a itrakonazolom, dvomi vysoko účinnými inhibítormi P-gp, a inými silnými inhibítormi P-gp (napr. chinidínom) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Hypotenzia, synkopa, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a zmeny funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) sa zaznamenali u citlivých osôb, zvlášť pri kombinovaní liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém (pozri časť 5.1). Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón kombinovaním aliskirenu s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II (ARB) sa preto neodporúča.

Použitie aliskirenu v kombinácii s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časť 4.3).

##### Srdcové zlyhávanie

Aliskiren sa má používať s opatnosťou u pacientov so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca (funkčná trieda III-IV podľa New York Heart Association (NYHA)). Sprimeo HCT sa má používať opatrne u pacientov so srdcovým zlyhávaním vzhľadom na obmedzené údaje o klinickej účinnosti a bezpečnosti.

##### Angioedém

Tak ako pri iných látkach pôsobiacich na systém renín-angiotenzín, u pacientov liečených aliskirenom sa zaznamenali angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka).

Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch vyskytli po použití iných liekov, ktoré môžu vyvolať angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II) (pozri časť 4.8).

U pacientov s angioedémom v anamnéze môže byť vyššie riziko výskytu angioedému počas liečby aliskirenom (pozri časti 4.3 a 4.8). Pri predpisovaní aliskirenu pacientom s angioedémom v anamnéze je preto potrebná opatnosť a takýchto pacientov je potrebné počas liečby dôsledne sledovať (pozri časť 4.8), zvlášť na začiatku liečby.

Ak vznikne angioedém, Sprimeo HCT sa má okamžite vysadiť a má sa poskytnúť príslušná liečba a monitorovanie až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov a prejavov. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtanu sa má podať adrenalín. Okrem toho sa majú vykonať opatrenia potrebné na udržanie priechodnosti dýchacích ciest.

##### Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

U pacientov s depléciou sodíka a/alebo objemu, napr. u pacientov užívajúcich vysoké dávky diuretík, sa po začatí liečby Sprimeom HCT môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Sprimeo HCT sa má použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej deplécie sodíka a/alebo objemu.

### Nerovnováha elektrolytov

Liečba Sprimeom HCT sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a akejkol'vek súbežne existujúcej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so strácaním soli a prerenálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlorotiazidom, Sprimeo HCT sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka. Hoci sa pri používaní tiazidových diuretík môže vyvinúť hypokaliémia, súčasná liečba aliskirenom môže znižovať hypokaliémiu vyvolanú diuretikom. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, pacientov so zvýšenou diurézou, pacientov s neprimeraným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Naproti tomu sa pri použití aliskirenu po uvedení na trh pozorovalo zvýšenie draslíka v sére, ktoré môže byť exacerbované súbežným použitím iných látok účinkujúcich na RAAS alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.3, 4.5 a 4.8).

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progredujúcou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlorotiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby Sprimeom HCT vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Nie sú dôkazy o tom, že by Sprimeo HCT znižovalo hyponatriémiu vyvolanú diuretikom alebo bránilo jej vzniku. Deficit chloridu je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčíka.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a slabé zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkol'vek existujúcej hyperkalciémie. Sprimeo HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže poukazovať na skrytý hyperparatyreoidizmus. Tiazidy je potrebné vysadiť pred vykonaním testov na funkciu prístítnych teliesok.

### Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Sprimeo HCT u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov vrátane draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Použitie Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo anúriou (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek ( $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Sprimea HCT pacientom, ktorým nedávno transplantovali obličku.

Tak ako pri iných látkach, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, pri podávaní aliskirenu je potrebná opatrnosť, keď sú prítomné stavy predisponujúce k dysfunkcii obličiek, ako je hypovolémia (napr. následkom straty krvi, závažnej alebo dlho pretrvávajúcej hnačky, pretrvávajúceho vracania atď.), ochorenie srdca, ochorenie pečene, diabetes mellitus alebo ochorenie obličiek. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Po uvedení aliskirenu na trh sa u rizikových pacientov, ktorí dostávali aliskiren, zaznamenalo akútne zlyhanie obličiek, reverzibilné po ukončení liečby. Pri vzniku akýchkoľvek príznakov zlyhania obličiek sa má aliskiren ihneď vysadiť.

#### Poškodenie funkcie pečene

Tiazidy sa majú opatrne používať u pacientov s poškodením funkcie pečene alebo progredujúcim ochorením pečene, pretože malé zmeny v rovnováhe tekutín a elektrolytov môžu navodiť pečennú kómu. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upravovať začiatočnú dávku. Nie sú dostupné údaje o použití Sprimea HCT u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Pre hydrochlorotiazidovú zložku je použitie Sprimea HCT kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2).

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s podávaním Sprimea HCT pacientom s poškodením funkcie pečene.

#### Stredne silné inhibítory P-gp

Súčasné podávanie aliskirenu 300 mg s ketokonazolom 200 mg alebo verapamilom 240 mg vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76% alebo 97%. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva so stredne silnými inhibítormi P-gp, ako je ketokonazol alebo verapamil (pozri časť 4.5).

#### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri ostatných vazodilatanciách, mimoriadna opatrnosť je potrebná u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

#### Stenóza renálnej artérie a renovaskulárna hypertenzia

Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií o použití Sprimea HCT u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitárnej obličke. Tak ako pri iných látkach, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, riziko insuficiencie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek je zvýšené, keď sa aliskiren podáva pacientom so stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov je preto potrebné postupovať opatrne. Ak dôjde k zlyhaniu obličiek, liečba sa má ukončiť.

#### Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

#### Metabolické a endokrinné účinky

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu a triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetes môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík. Súbežné použitie Sprimea HCT s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus (pozri časť 4.3).



Pre hydrochlorotiazidovú zložku je Sprimeo HCT kontraindikované pri symptomatickej hyperurikémii (pozri časť 4.3). Hydrochlorotiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a mierne zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov s hyperkalcémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalcémie. Sprimeo HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalcémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalcémia môže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok.

#### Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby Sprimeom HCT vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

#### Akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlorotiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou, ktorá mala za následok akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlorotiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezniží. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfonamidy alebo penicilín v anamnéze.

#### Všeobecne

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky sa liečba Sprimeom HCT má ukončiť.

Tak ako pri každom antihypertenzívnom lieku, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo iným ischemickým kardiovaskulárnym ochorením môže mať za následok infarkt myokardu alebo cievnu mozgovú príhodu.

Reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

#### Pomocné látky

Sprimeo HCT obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, japonskeho deficitu laktázy alebo glukózogalaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Sprimeo HCT obsahuje pšeničný škrob. Je vhodné pre ľudí s celiakiou. Pacienti s alergiou na pšenicu (iné ochorenie ako celiakia) nemajú užívať tento liek.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Informácie o interakciách Sprimea HCT

*Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére:* Depléciu draslíka účinkom hydrochlorotiazidu zmiernuje účinok aliskirenu, ktorý draslík šetrí. Naproti tomu možno predpokladať, že tento účinok hydrochlorotiazidu na draslík v sére budú potenciovat' iné lieky, ktoré sa spájajú so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, kortikosteroidy, laxatíva, adrenokortikotropný hormón (ACTH), amfotericín, karbenoxolón, penicilín G, deriváty kyseliny salicylovej). Naopak, súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich kálium, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasne podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

*Lieky ovplyvňované poruchami draslíka v sére:* Odporúča sa pravidelne monitorovať draslík v sére, keď sa Sprimeo HCT podáva s liekmi, ktoré sú ovplyvňované poruchami draslíka v sére (napr. digitálistové glykozidy, antiarytmiká).

*Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny a neselektívnych NSAID:* Tak ako aj iné látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín, NSAID môžu znížiť antihypertenzívny účinok aliskirenu. NSAID môžu tiež oslabiť diuretickú a antihypertenzívnu aktivitu hydrochlorotiazidu.

U niektorých pacientov s narušenou funkciou obličiek (dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti) môžu aliskiren a hydrochlorotiazid podávané súčasne s NSAID vyvolať ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa pri použití Sprimea HCT s NSAID vyžaduje opatrnosť, najmä u starších pacientov.

*Iné antihypertenzíva:* Antihypertenzívny účinok Sprimea HCT sa môže zvyšovať pri súčasnom podávaní iných antihypertenzív.

### Ďalšie informácie o interakciách s aliskirenom

Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Medzi látky, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách aliskirenu, patria acenokumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrát, pioglitazón, alopurinol, izosorbid-5-mononitrát, digoxín, metformín, amlodipín, atorvastatín, cimetidín a hydrochlorotiazid. Nezistili sa žiadne klinicky významné interakcie. Vzhľadom na to nie je potrebná úprava dávkovania aliskirenu alebo týchto súčasne podávaných liekov.

*Interakcie s glykoproteínom P:* V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľou. Rifampicín, ktorý je induktorom P-gp, znížil v klinickej štúdiu biologickú dostupnosť aliskirenu o približne 50%. Iné induktory P-gp (ľubovník bodkovaný) môžu znižovať biologickú dostupnosť aliskirenu. Hoci sa to pri aliskirene neskúmalo, je známe, že P-gp reguluje aj absorpciu mnohých substrátov tkanivami a inhibítory P-gp môžu zvyšovať pomer koncentrácií v tkanivách a plazme. Preto inhibítory P-gp môžu zvyšovať hladiny v tkanivách viac ako hladiny v plazme. Potenciál pre liekové interakcie lokalizované na P-gp bude pravdepodobne závisieť od miery inhibície tohto transportéra.

*Silné inhibítory P-gp:* Štúdia liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým osobám ukázala, že cyklosporín (200 a 600 mg) zvyšuje  $C_{max}$  aliskirenu v dávke 75 mg približne 2,5-krát a AUC približne 5-krát. Zvýšenie môže byť väčšie pri vyšších dávkach aliskirenu. U zdravých osôb itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5-násobne a  $C_{max}$  5,8-násobne. Preto je kontraindikované súčasné použitie aliskirenu a silných inhibítorov P-gp (pozri časť 4.3).

*Stredne silné inhibítory P-gp:* Súčasné podávanie ketokonazolu (200 mg) alebo verapamilu (240 mg) s aliskirenom (300 mg) vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76% alebo 97%. Predpokladá sa, že zmena plazmatických hladín aliskirenu v prítomnosti ketokonazolu alebo verapamilu je v rozmedzí, ktoré by sa dosiahlo zdvojnásobením dávky aliskirenu; zistilo sa, že dávky aliskirenu až do 600 mg, alebo dvojnásobku najvyššej odporúčanej terapeutickú dávky, sa dobre znášali v kontrolovaných klinických skúšaní. Predklinické štúdie naznačujú, že súčasné podávanie aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinálnu absorpciu aliskirenu a znižuje jeho vylučovanie žľou. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva s ketokonazolom, verapamilom alebo inými stredne silnými inhibítormi P-gp (klaritromycínom, telitromycínom, erytromycínom, amiodarónom).

*Substráty alebo slabé inhibítory P-gp:* Nepozorovali sa významné interakcie s atenololom, digoxínom, amlodipínom alebo cimetidínom. Pri podávaní s atorvastatínom (80 mg) sa AUC a  $C_{max}$  aliskirenu (300 mg) v rovnovážnom stave zvýšili o 50%.

*Inhibítory polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP):* Predklinické štúdie naznačujú, že aliskiren môže byť substrátom polypeptidov transportujúcich organické anióny. Preto je pri súbežnom podávaní možnosť interakcií medzi inhibítormi OATP a aliskirenom (pozri interakciu s grapefruitovou šťavou).

*Grapefruitová šťava:* Podanie grapefruitovej šťavy s aliskirenom spôsobilo zníženie AUC a  $C_{max}$  aliskirenu. Súčasné podanie so 150 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 61% a súčasné podanie s 300 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 38%. Tento pokles pravdepodobne spôsobuje inhibícia absorpcie aliskirenu sprostredkovanú polypeptidom transportujúcim organické anióny v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom na riziko zlyhania liečby sa preto grapefruitová šťava nemá požiť spolu so Sprimeom HCT.

*Furosemid:* Keď sa aliskiren podával súčasne s furosemidom, AUC furosemidu sa znížila o 28% a jeho  $C_{max}$  o 49%. Preto sa odporúča monitorovať účinky, keď sa liečba furosemidom začína alebo upravuje, aby sa predišlo jeho možnej nedostatočnej využitiu v klinických situáciách objemového preťaženia.

*Warfarín:* Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarínu sa nevyhodnotili.

*Interakcie s jedlom:* Zistilo sa, že jedlá s vysokým obsahom tuku podstatne znižujú absorpciu aliskirenu.

#### Ďalšie informácie o interakciách s hydrochlorotiazidom

Nasledujúce lieky môžu interagovať so súbežne podávanými tiazidovými diuretikami:

*Lítium:* Tiazidy znižujú obličkový klírens lítia, preto sa pri užívaní hydrochlorotiazidu môže zvýšiť riziko toxických účinkov lítia. Súčasné podávanie lítia a hydrochlorotiazidu sa neodporúča. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa počas ich súčasného užívania starostlivo monitorovať hladinu lítia v sére.

*Liečivá, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes:* Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlorotiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsades de pointes*, hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.

*Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére:* Hyponatriemizujúci účinok diuretík môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatrnosť.

*Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín):* Hydrochlorotiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.

*Digoxín alebo iné digitálisové glykozidy:* Hypokaliémia alebo hypomagneziémia vyvolané tiazidmi sa môžu vyskytnúť ako nežiaduce účinky napomáhajúce vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálisom.

*Vitamín D a soli vápnika:* Podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potenciovat' zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretík tiazidového typu môže vyvolať hyperkalcémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalcémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D) zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.

*Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká):* Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika (pozri časť 4.4). Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlorotiazidu.

*Betablokátory a diazoxid:* Súčasné užívanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.

*Lieky používané na liečbu dny:* Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfínyprazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

*Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka:* Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu.

*Amantadín:* Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.

*Iónomeničové živice:* Absorpciu tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu znižuje cholestyramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretík. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlorotiazidu a živice, keď sa hydrochlorotiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.

*Cytotoxické látky:* Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potenciovat' ich myelosupresívne účinky.

*Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva:* Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu potenciujú účinok relaxancií kostrového svalstva, napr. derivátov kurare.

*Alkohol, barbituráty alebo narkotiká:* Súbežné podávanie tiazidových diuretík s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potenciovat' ortostatickú hypotenziu.

*Metyldopa:* Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súčasnom použití hydrochlorotiazidu a metyldopy.

*Kontrastné látky obsahujúce jód:* V prípade dehydrácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití aliskirenu u gravidných žien. Aliskiren nemal teratogénne účinky u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Iné látky, ktoré priamo pôsobia na RAAS, sa spájali so závažnými malformáciami plodu a smrťou novorodencov, keď sa používali počas druhého a tretieho trimestra. S použitím hydrochlorotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlorotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať na liečbu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsií pre riziko poklesu objemu plazmy a hypoperfúzie placenty, bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien, s výnimkou zriedkavých situácií, keď nemožno použiť inú liečbu.

S touto kombináciou sa nevykonali osobitné klinické skúšania, preto sa Sprimeo HCT nemá používať počas prvého trimestra gravidity alebo u žien, ktoré plánujú otehotnieť, a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3). Pred plánovanou graviditou je potrebné prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu. Ak sa gravidita zistí počas liečby, Sprimeo HCT je potrebné čo najskôr vysadiť.

#### Laktácia

Nie je známe, či sa aliskiren vylučuje do ľudského mlieka. Aliskiren sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkaních samíc.

Hydrochlorotiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka.

Použitie Sprimea HCT sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Sprimeo HCT používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nie je pravdepodobné, že Sprimeo HCT ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné brať do úvahy, že pri každej antihypertenzívnej liečbe sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Kombinácia aliskiren/hydrochlorotiazid

Bezpečnosť Sprimea HCT sa hodnotila v 9 klinických skúšaniach s viac ako 3 900 pacientmi, z ktorých viac ako 700 bolo liečených vyše 6 mesiacov a 190 vyše 1 roka. Incidencia nežiaducich reakcií nevykazovala súvislosť s pohlavím, vekom, indexom telesnej hmotnosti, rasou ani etnickou príslušnosťou. Celková incidencia nežiaducich príhod pri liečbe Sprimeom HCT bola do dávky 300 mg/25 mg podobná ako pri placebe. Nežiaduce reakcie boli spravidla mierne a prechodné a len zriedkavo si vyžiadali ukončenie liečby. Najčastejšou nežiaducou reakciou na liek pozorovanou pri Sprimeu HCT je hnačka. Nežiaduce liekové reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek Sprimea HCT (aliskirene a hydrochlorotiazide), ktoré sú uvedené v príslušných odsekoch o jednotlivých zložkách, sa môžu vyskytnúť aj pri Sprimeu HCT.

Frekvencia nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	Hnačka

*Hnačka:* Hnačka je nežiaduca lieková reakcia na aliskiren súvisiaca s veľkosťou dávky. V kontrolovaných klinických skúšaniach bola incidencia hnačky u pacientov liečených Sprimeom HCT 1,3% v porovnaní s 1,4% u pacientov liečených aliskirenom alebo 1,9% u pacientov liečených hydrochlorotiazidom.

*Sérový draslík:* Vo veľkom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom sa opačné účinky aliskirenu (150 mg alebo 300 mg) a hydrochlorotiazidu (12,5 mg alebo 25 mg) na sérový draslík u mnohých pacientov približne vyrovnávali. U iných pacientov môže prevládať buď jeden, alebo druhý účinok. U rizikových pacientov je potrebné v náležitých intervaloch pravidelne stanovovať sérový draslík, aby sa zistila prípadná nerovnováha elektrolytov (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek sa môžu vyskytnúť pri Sprimeu HCT, aj keď sa v klinických skúšaní nepozorovali.

#### Aliskiren

Pri liečbe aliskirenom do dávky 300 mg bola celková incidencia nežiaducich reakcií podobná ako pri placebe. Vo všeobecnosti nežiaduce reakcie boli mierne a prechodné a len zriedka si vyžiadali prerušenie liečby. Najčastejšou nežiaducou reakciou na liek je hnačka.

Známe nežiaduce liekové reakcie na aliskiren sú uvedené v tabuľke nižšie, pričom použitá konvencia je rovnaká, ako predtým pri fixnej kombinácii.

<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Závraty
<b>Poruchy ciev</b>	
Menej časté:	Hypotenzia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	Hnačka
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Zriedkavé:	Reakcie z precitlivenosti
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Menej časté:	Exantém, závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcií ústnej sliznice
Zriedkavé:	Angioedém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Časté:	Artralgia
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Menej časté:	Akútne zlyhanie obličiek, poškodenie funkcie obličiek
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Menej časté:	Periférny edém
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Časté:	Hyperkaliémia
Zriedkavé:	Zníženie hemoglobínu, zníženie hematokritu
Zriedkavé:	Zvýšenie kreatinínu v krvi

Počas liečby aliskirenom sa vyskytli angioedém a reakcie z precitlivenosti. V kontrolovaných klinických skúšaní sa angioedém a reakcie z precitlivenosti počas liečby aliskirenom zaznamenali zriedkavo, s výskytom porovnateľným pri liečbe placebom alebo komparátormi.

Prípady angioedému alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) boli hlásené aj pri použití po uvedení na trh. Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch dávali do súvislosti s podaním iných liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibítorov ACE alebo ARB).

Reakcie z precitlivosti sa zaznamenali aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh.

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakciu z precitlivosti/angioedém (zvlášť ťažkostí s dýchaním alebo prehĺtaním, exantému, svrbenia, urtikárie alebo edému tváre, končatín, očí, pier a/alebo jazyka, závratov) pacienti majú prerušiť liečbu a spojiť sa s lekárom (pozri časť 4.4).

Artralgia bola hlásená pri používaní lieku po uvedení na trh. V niektorých prípadoch sa vyskytla ako súčasť reakcie z precitlivosti.

*Hemoglobín a hematokrit:* Pozoroval sa malý pokles hemoglobínu a hematokritu (priemerný pokles približne o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových percent). Žiadni pacienti neukončili liečbu pre anémiu. Tento účinok sa pozoruje aj pri iných látkach pôsobiacich na systém renín-angiotenzín, napr. pri ACEI a ARB.

*Sérový draslík:* Zvýšenie draslíka v sére sa pozorovalo pri aliskirene a môže ho exacerbovať súbežné použitie iných látok účinkujúcich na RAAS alebo použitie NSAID. V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Po uvedení na trh sa zaznamenala porucha funkcie obličiek a prípady akútneho zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4). Vyskytli sa aj hlásenia o periférnom edéme, zvýšení kreatinínu v krvi a závažných kožných nežiaducich reakciách (SCAR) vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcií ústnej sliznice.



### Hydrochlorotiazid

Hydrochlorotiazid sa predpisuje vo veľkom rozsahu už mnoho rokov, často vo vyšších dávkach, než aké obsahuje Sprimeo HCT. Nasledujúce nežiaduce reakcie sa zaznamenali u pacientov liečených samotnými tiazidovými diuretikami vrátane hydrochlorotiazidu:

<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Zriedkavé:	Trombocytopenia, niekedy s purpurou
Veľmi zriedkavé:	Agranulocytóza, útlm kostnej drene, hemolytická anémia, leukopénia
Neznáme:	Aplastická anémia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Veľmi zriedkavé:	Precitlivenosť
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté:	Hypokaliémia
Časté:	Hyperurikémia, hypomagneziémia, hyponatriémia
Zriedkavé:	Hyperkalcémia, hyperglykémia, zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete
Veľmi zriedkavé:	Hypochloremická alkalóza
<b>Psychické poruchy</b>	
Zriedkavé:	Depresia, poruchy spánku
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Zriedkavé:	Závraty, bolesť hlavy, parestézia
<b>Poruchy oka</b>	
Zriedkavé:	Zhoršenie videnia
Neznáme:	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Zriedkavé:	Srdcové arytmie
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté:	Ortostatická hypotenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Veľmi zriedkavé:	Respiračná tieseň (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	Znížená chuť do jedenia, slabá nauzea a vracanie
Zriedkavé:	Neprijemné pocity v bruchu, zápcha, hnačka
Veľmi zriedkavé:	Pankreatitída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Zriedkavé:	Intrahepatálna cholestáza, žltáčka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté:	Urtikária a iné formy exantému
Zriedkavé:	Reakcie z fotosenzitivity
Veľmi zriedkavé:	Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza
Neznáme:	Multiformný erytém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Neznáme:	Svalové spazmy
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Neznáme:	Dysfunkcia obličiek, akútne zlyhanie obličiek
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Časté:	Impotencia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Neznáme:	Asténia, pyrexia
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Veľmi časté:	Zvýšenie hodnôt cholesterolu a triacylglycerolov
Zriedkavé:	Glykozúria

## 4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné informácie o liečbe predávkovania Sprimeom HCT. Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu.

Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratáciou v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie príznaky a prejavy predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo môže zosilniť srdcové arytmie spojené so súbežným užívaním digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov. Pri vzniku symptomatickej hypotenzie sa má začať podporná liečba.

V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD), ktorí boli liečení hemodialýzou, bol klírens aliskirenu dialýzou nízky (< 2% perorálneho klírensu). Preto dialýza nie je vhodná na liečbu nadmernej expozície aliskirenu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinácie inhibítora renínu (aliskiren) s diuretikami (hydrochlorotiazid), ATC kód: C09XA52

Sprimeo HCT kombinuje dve antihypertenzívne látky na zníženie krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: aliskiren patrí do triedy priamych inhibítorov renínu a hydrochlorotiazid do triedy tiazidových diuretik. Kombinácia týchto dvoch látok s komplementárnymi mechanizmami účinku má aditívny antihypertenzívny účinok, ktorý znižuje krvný tlak vo väčšej miere než každá zložka samostatne.

#### Aliskiren

Aliskiren je perorálne aktívny, nepeptidový, účinný a selektívny priamy inhibítor humánneho renínu.

Aliskiren inhibíciou enzýmu renín inhibuje RAAS v bode aktivácie, čím blokuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I a znižuje hladiny angiotenzínu I a angiotenzínu II. Zatiaľ čo iné látky, ktoré inhibujú RAAS (inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) a blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB)) spôsobujú kompenzačné zvýšenie plazmatickej renínovej aktivity (PRA), liečba aliskirenom znižuje PRA u pacientov s hypertenziou približne o 50 až 80%. Podobný pokles sa zistil pri kombinácii aliskirenu s inými antihypertenzívami. Klinické dôsledky účinkov na PRA v súčasnosti nie sú známe.

U pacientov s hypertenziou podávanie aliskirenu raz denne v dávke 150 mg a 300 mg vyvolávalo pokles systolického aj diastolického krvného tlaku závislý od dávky, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami (zachovávajúc priaznivý účinok zavčas ráno) s priemerným pomerom maxima a minima diastolickej odpovede až do 98% pri dávke 300 mg. Po 2 týždňoch sa pozorovalo 85 až 90% maximálneho antihypertenzívneho účinku. Antihypertenzívny účinok pretrvával počas dlhodobej liečby (12 mesiacov) a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti.

Dostupné sú klinické štúdie kombinovanej liečby aliskirenom pridaným k diuretikum hydrochlorotiazidu, blokátoru kalciových kanálov amlodipínu a k betablokátoru atenololu. Tieto kombinácie boli účinné a dobre sa tolerovali.

Účinnosť a bezpečnosť liečby založenej na aliskirene sa porovnali s liečbou založenou na ramiprile v štúdiu noninferiority trvajúcej 9 mesiacov u 901 starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) s esenciálnou systolickou hypertenziou. Aliskiren 150 mg alebo 300 mg denne alebo ramipril 5 mg alebo 10 mg denne sa podávali 36 týždňov s možnosťou prídavnej liečby hydrochlorotiazidom (12,5 mg alebo 25 mg) po 12. týždni a amlodipínom (5 mg alebo 10 mg) po 22. týždni. V období 12 týždňov znížila monoterapia aliskirenom systolický/diastolický tlak krvi o 14,0/5,1 mmHg v porovnaní s 11,6/3,6 mmHg pri ramiprile, čo je v súlade s noninferioritou aliskirenu oproti ramiprilu pri zvolených dávkovaniach, pričom rozdiely systolického a diastolického krvného tlaku boli štatisticky významné. Znášanlivosť bola porovnateľná v oboch skupinách liečby, ale kašeľ sa zaznamenal častejšie pri podávaní ramiprilu ako pri podávaní aliskirenu (14,2% oproti 4,4%), zatiaľ čo hnačka bola častejšia pri podávaní aliskirenu ako pri podávaní ramiprilu (6,6% oproti 5,0%).

V štúdiu trvajúcej 8 týždňov u 754 starších ( $\geq 65$  rokov) a starých (30%  $\geq 75$  rokov) pacientov s hypertenziou vyvolal aliskiren v dávkach 75 mg, 150 mg a 300 mg štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku (systolického a diastolického) v porovnaní s placebom. Ďalší antihypertenzívny účinok sa nepozoroval pri 300 mg aliskirenu v porovnaní so 150 mg aliskirenu. Všetky tri dávky dobre znášali starší aj starí pacienti.

Hypotenzia po prvej dávke a účinok na tepovú frekvenciu sa nepreukázali u pacientov liečených v kontrolovaných klinických skúšaní. Po prerušení liečby sa hodnoty krvného tlaku postupne vrátili na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých týždňov, pričom „rebound“ účinok na krvný tlak alebo PRA sa nedokázal.

V štúdiu trvajúcej 36 týždňov u 820 pacientov s ischemickou dysfunkciou ľavej komory sa pri aliskirene v porovnaní s placebom, keď sa pridali k základnej liečbe, nezistili zmeny v remodelácii komory, stanovené prostredníctvom objemu ľavej komory na konci systoly.

Kombinované počty úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, opakovaných infarktov myokardu, mozgových cievnych príhod a náhlych úmrtí s resuscitáciou boli podobné v skupinách aliskirenu a placebo. Avšak u pacientov, ktorí dostávali aliskiren, bol v porovnaní so skupinou placebo významne vyšší výskyt hyperkaliémie, hypotenzie a dysfunkcie obličiek.

Prínos aliskirenu pre kardiovaskulárny systém a/alebo obličky sa vyhodnotil v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 8 606 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek (preukázanou proteínúriou a/alebo GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) s kardiovaskulárnou chorobou alebo bez nej. U väčšiny pacientov bol arteriálny krvný tlak dostatočne znížený pri zaradení do skúšania. Primárny ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych a obličkových komplikácií.

V tomto klinickom skúšaní sa 300 mg aliskirenu porovnávalo s placebom, keď sa pridali k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňala buď inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátor receptorov angiotenzínu. Skúšanie sa predčasne ukončilo, pretože nebolo pravdepodobné, že pre jeho účastníkov je aliskiren prínosom. Predbežné výsledky klinického skúšania ukázali pomer rizika pre primárny ukazovateľ 1,09 v prospech placebo (interval spoľahlivosti 95%: 0,97, 1,22, 2-stranné  $p=0,17$ ). Okrem toho sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pozorovala zvýšená incidencia závažných nežiaducich následkov pri obličkových komplikáciách (4,7% oproti 3,3%), hyperkaliémii (36,9% oproti 27,1%), hypotenzii (18,4% oproti 14,6%) a cievnej mozgovej príhode (2,7% oproti 2,0%). Zvýšenie incidencie nefatálnej cievnej mozgovej príhody bolo väčšie u pacientov s insuficienciou obličiek.

### Hydrochlorotiazid

Miesto účinku tiazidových diuretik je predovšetkým v obličkovom distálnom stočenom tubule. Preukázalo sa, že v kôre obličiek je receptor s vysokou afinitou, ktorý je primárnym väzbovým miestom účinku tiazidového diuretika a inhibície transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Mechanizmus účinku tiazidov je založený na inhibícii symportéra Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> kompetíciou o miesto Cl<sup>-</sup>, čím sa ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšovaním vylučovania sodíka a chloridu približne v rovnakom rozsahu, a nepriamo týmto diuretickým pôsobením, ktorým sa znižuje objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej reninovej aktivity, sekrécie aldosterónu a straty draslíka močom, a znížením draslíka v sére.

### Aliskiren/hydrochlorotiazid

V klinických skúšaníach dostávalo Sprimeo HCT raz denne viac ako 3 900 pacientov s hypertenziou.

U pacientov s hypertenziou podávanie Sprimea HCT raz denne viedlo k zníženiu systolického a diastolického tlaku krvi závislému od dávky, ktoré sa zachovalo počas celého 24-hodinového dávkovacieho intervalu. Antihypertenzívny účinok sa väčšinou prejaví počas 1 týždňa a maximálny účinok sa spravidla pozoruje počas 4 týždňov. Antihypertenzívny účinok sa udržal počas dlhodobej liečby a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti.

Antihypertenzívny účinok jednorazovej dávky kombinácie pretrvával 24 hodín. Po skončení liečby aliskirenom (aliskiren s pridaným hydrochlorotiazidom alebo bez neho) bol návrat krvného tlaku k východiskovej hodnote postupný (3–4 týždne), bez preukázaného „rebound“ účinku.

Sprimeo HCT sa skúmalo v skúšaní kontrolovanom placebom, do ktorého bolo zaradených 2 762 pacientov s hypertenziou s diastolickým tlakom krvi  $\geq 95$  mmHg a  $< 110$  mmHg (priemerný východiskový tlak krvi 153,6/99,2 mmHg). V tejto štúdii Sprimeo HCT v dávkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg vyvolávalo zníženie tlaku krvi (systolického/diastolického) závislé od dávky od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg, v porovnaní so 7,5/6,9 mmHg pri placebe. Väčšie zníženie tlaku krvi pri týchto kombinovaných dávkach bolo tiež významne väčšie ako pri zodpovedajúcich dávkach aliskirenu a hydrochlorotiazidu, keď sa podávali samostatne. Kombinácia aliskirenu a hydrochlorotiazidu neutralizovala reaktívne zvýšenie PRA vyvolané hydrochlorotiazidom.

Keď sa Sprimeo HCT podávalo pacientom s hypertenziou s výrazne zvýšeným tlakom krvi (systolický tlak krvi  $\geq 160$  mmHg a/alebo diastolický tlak krvi  $\geq 100$  mmHg), pri dávkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg podávaných po monoterapii bez titrácie nahor sa ukázali významne vyššie podiely pacientov s úpravou systolického/diastolického tlaku krvi ( $< 140/90$  mmHg) v porovnaní so zodpovedajúcimi monoterapiami. V tejto populácii Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg až 300 mg/25 mg v závislosti od dávky spôsobilo zníženie systolického/diastolického tlaku krvi od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, čo bolo významne lepšie ako pri zodpovedajúcich monoterapiách. Bezpečnosť kombinovanej liečby a zodpovedajúcich monoterapií bola podobná bez ohľadu na závažnosť hypertenzie alebo prítomnosť či neprítomnosť ďalšieho kardiovaskulárneho rizika. Pri kombinovanej liečbe boli hypotenzia a súvisiace nežiaduce udalosti menej časté, bez zvýšenia ich incidencie u starších pacientov.

V štúdii s 880 randomizovanými pacientmi s nedostatočnou odpoveďou na liečbu aliskirenom 300 mg vyvolala kombinácia aliskirenu/hydrochlorotiazidu 300 mg/25 mg zníženie systolického/diastolického tlaku krvi o 15,8/11,0 mmHg, čo bolo významne viac ako pri monoterapii aliskirenom 300 mg. V štúdii so 722 randomizovanými pacientmi s nedostatočnou odpoveďou na liečbu hydrochlorotiazidom 25 mg vyvolala kombinácia aliskirenu/hydrochlorotiazidu 300 mg/25 mg zníženie systolického/diastolického tlaku krvi o 16,78/10,7 mmHg, čo bolo významne viac ako pri monoterapii hydrochlorotiazidom 25 mg.

V ďalšom klinickom skúšaní sa tiež hodnotila účinnosť a bezpečnosť Sprimea HCT u 489 obéznych pacientov s hypertenziou bez odpovede na liečbu hydrochlorotiazidom 25 mg (východiskový systolický/diastolický tlak krvi 149,4/96,8 mmHg). V tejto populácii, u ktorej sa hypertenzia ťažko lieči, Sprimeo HCT vyvolalo zníženie tlaku krvi (systolického/diastolického) o 15,8/11,9 mmHg v porovnaní s 15,4/11,3 mmHg pri liečbe irbesartanom/hydrochlorotiazidom, 13,6/10,3 mmHg pri liečbe amlodipínom/hydrochlorotiazidom a 8,6/7,9 mmHg pri monoterapii hydrochlorotiazidom, s podobnou bezpečnosťou ako pri monoterapii hydrochlorotiazidom.

V štúdií so 183 randomizovanými pacientmi so závažnou hypertenziou (priemerný diastolický tlak krvi v sede  $\geq 105$  a  $< 120$  mmHg) sa liečebný režim aliskirenu s možným pridaním hydrochlorotiazidu 25 mg ukázal ako bezpečný a účinný pri znižovaní tlaku krvi.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Aliskiren

#### Absorpcia

Po perorálnej absorpcii sa maximálne plazmatické koncentrácie aliskirenu dosiahnu po 1-3 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť aliskirenu predstavuje približne 2-3%. Jedlá s vysokým obsahom tuku znižujú  $C_{max}$  o 85% a AUC o 70%. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5-7 dní po podávaní raz denne a rovnovážne hladiny sú približne 2-krát vyššie ako po začiatkovej dávke.

#### Distribúcia

Po intravenóznom podaní je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 135 litrov, čo naznačuje, že aliskiren sa distribuuje extenzívne do extravaskulárneho priestoru. Väzba aliskirenu na bielkoviny plazmy je stredne silná (47-51%) a nezávisí od koncentrácie.

#### Metabolizmus a eliminácia

Priemerný polčas je asi 40 hodín (rozmedzie 34-41 hodín). Aliskiren sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme stolicou (nájdenný podiel rádioaktívne značenej perorálnej dávky = 91%). Približne 1,4% celkovej perorálnej dávky sa metabolizuje. Enzým zodpovedný za tento metabolizmus je CYP3A4. Po perorálnom podaní sa približne 0,6% dávky nájde v moči. Po intravenóznom podaní je priemerný plazmatický klírens približne 9 l/hod.

#### Linearita

Expozícia aliskirenu sa zvyšovala o niečo viac, ako bolo úmerné zvyšovaniu dávky. Po podaní jednorazovej dávky v rozmedzí dávok 75 až 600 mg spôsobilo 2-násobné zvýšenie dávky ~2,3-násobné zvýšenie AUC a 2,6-násobné zvýšenie  $C_{max}$ . Mechanizmus zodpovedný za odchýlku od úmernosti dávky sa neidentifikoval. Možný mechanizmus je saturácia transportérov v mieste absorpcie alebo v dráhe hepatobiliárneho klirensu.

### Hydrochlorotiazid

#### Absorpcia

Absorpcia hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je rýchla ( $T_{max}$  asi 2 hod). V terapeutickom rozmedzí je vzostup priemernej AUC lineárny a úmerný dávke.

Účinok jedla na absorpciu hydrochlorotiazidu má, pokiaľ vôbec, malý klinický význam. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je 70%.

#### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlorotiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70%), najmä sérový albumín. Hydrochlorotiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch približne 3-násobne oproti hladine v plazme.

### Metabolizmus a eliminácia

Hydrochlorotiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina. Hydrochlorotiazid sa eliminuje z plazmy s polčasom v priemere 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Kinetika hydrochlorotiazidu sa nemení po opakovanom podávaní a pri podávaní raz denne je akumulácia minimálna. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči močom ako nezmenená zlúčenina. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

### Aliskiren/hydrochlorotiazid

Po perorálnom podaní tabliet Sprimeo HCT je medián času dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie do 1 hodiny pre aliskiren a 2,5 hodiny pre hydrochlorotiazid.

Rýchlosť a rozsah absorpcie Sprimea HCT sa rovnajú biologickej dostupnosti aliskirenu a hydrochlorotiazidu, keď sa podávajú jednotlivo ako monoterapie. Pri Sprimeu HCT sa pozoroval podobný účinok jedla ako pri jednotlivých monoterapiách.

### Charakteristika u skupín pacientov

Preukázalo sa, že Sprimeo HCT je účinné ako antihypertenzívna liečba podávaná raz denne u dospelých pacientov bez ohľadu na ich pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti a etnickú príslušnosť.

Farmakokinetika aliskirenu nie je významne ovplyvnená u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým ochorením pečene. Preto nie je potrebná úprava začiatkovej dávky Sprimea HCT u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. Nie sú dostupné údaje o pacientoch s ťažkým poškodením funkcie pečene liečených Sprimeom HCT. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Nie je potrebná úprava začiatkovej dávky Sprimea HCT u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4). Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlorotiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC hydrochlorotiazidu na 3-násobok. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC na 8-násobok. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov s anúriou alebo so závažným poškodením funkcie obličiek ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a súbežné použitie Sprimea HCT s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ktorí boli liečení hemodialýzou. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 300 mg aliskirenu sa spájalo s veľmi malými zmenami farmakokinetiky aliskirenu (zmena  $C_{\max}$  o menej ako 1,2-násobok; zväčšenie AUC do 1,6-násobku) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami. Načasovanie hemodialýzy významne nezmenilo farmakokinetiku aliskirenu u pacientov s ESRD. Preto sa nevyžaduje úprava dávky u týchto pacientov, ak sa podanie aliskirenu pacientom s ESRD, ktorí sú liečení hemodialýzou, považuje za potrebné. Avšak použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Nie je potrebná úprava začiatkovej dávky Sprimea HCT u starších pacientov. Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlorotiazidu je znížený u zdravých starších osôb aj u starších osôb s hypertenziou v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi.

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie farmakologickej bezpečnosti aliskirenu neukázali žiadne nežiaduce účinky na funkciu centrálnej nervovej, dýchacej alebo kardiovaskulárnej sústavy. Nálezy v štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u zvierat boli v súlade so známym potenciálom pre miestne dráždenie alebo očakávanými farmakologickými účinkami aliskirenu. V štúdiu na potkanoch trvajúcej 2 roky a v štúdiu na transgénových myšiach trvajúcej 6 mesiacov sa nezistil karcinogénny potenciál aliskirenu. Jeden adenóm na hrubom čreve a jeden adenokarcinóm na slepom čreve zaznamenané u potkanov pri dávke 1 500 mg/kg/deň neboli štatisticky významné. Aliskiren nemal mutagénny potenciál, embryofetálnu toxicitu alebo teratogenitu. Fertilita, prenatálny vývoj a postnatálny vývoj u potkanov neboli ovplyvnené.

K predklinickým hodnoteniam, o ktoré sa opiera podávanie hydrochlorotiazidu u ľudí, patrili stanovenia genotoxicity *in vitro* a štúdie reprodukčnej toxicity a karcinogenity u hlodavcov. Dostupné sú rozsiahle klinické údaje o hydrochlorotiazide, ktoré sú spomenuté v príslušných častiach.

Nálezy pozorované v štúdiách toxicity trvajúcich 2 a 13 týždňov sa zhodovali s nálezmi pozorovanými v minulosti pri monoterapiách aliskirenom alebo hydrochlorotiazidom. Nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané nálezy, významné pre použitie u ľudí. Zvýšená vakuolizácia buniek zona glomerulosa nadobličiek sa pozorovala u potkanov v 13-týždňovej štúdiu toxicity. Nález sa pozoroval u zvierat, ktoré dostávali hydrochlorotiazid, ale nie u zvierat, ktoré dostávali samotný aliskiren alebo vehikulum. Nepreukázalo sa, že tento nález je zvýšený pri kombinácii liečiv aliskiren/hydrochlorotiazid, pretože jeho závažnosť u všetkých zvierat bola len minimálna.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza  
Krospovidón  
Monohydrát laktózy  
Pšeničný škrob  
Povidón  
Magnéziumstearát  
Bezvodý koloidný oxid kremičitý  
Mastenec

#### Obalová vrstva:

Mastenec  
Hypromelóza  
Makrogol  
Oxid titaničitý (E171)  
Červený oxid železitý (E172)  
Čierny oxid železitý (E172)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PA/Al/PVC – Al blistre:

Jednotlivé balenia obsahujúce 7, 14, 28, 30, 50 alebo 56 tabliet.

Spoločné balenia obsahujúce 90, 98 alebo 280 tabliet.

PVC/polychlórotrifluóroetylénové (PCTFE) – Al blistre:

Jednotlivé balenia obsahujúce 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 alebo 98 tabliet.

Jednotlivé balenia (perforované blistre s jednotlivými dávkami) obsahujúce 56 x 1 tabletu.

Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet.

Spoločné balenia (perforované blistre s jednotlivými dávkami) obsahujúce 98 x 1 tabletu.

Nie všetky veľkosti balenia a liekové sily musia byť uvedené na trh.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/041-060

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

23.06.2011

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry  
<http://www.ema.europa.eu>



## 1. NÁZOV LIEKU

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocné látky: Každá tableta obsahuje 50 mg monohydrátu laktózy a 49 mg pšeničného škrobu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Svetložltá, obojstranne vypuklá, oválna, filmom obalená tableta s vyrazeným označením „CVV” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Sprimeo HCT je indikované u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený aliskirenom alebo hydrochlorotiazidom, keď sa používajú samotné.

Sprimeo HCT je indikované u pacientov s dostatočne zníženým krvným tlakom ako náhrada aliskirenu a hydrochlorotiazidu, podávaných súčasne v rovnakých dávkach, ako sú v kombinácii.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúčaná dávka Sprimeo HCT je jedna tableta denne. Sprimeo HCT sa má užívať s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Grapefruitová šťava sa nemá požiť spolu s Sprimeom HCT.

Antihypertenzívny účinok sa väčšinou prejaví počas 1 týždňa a maximálny účinok sa spravidla pozoruje počas 4 týždňov.

Dávkovanie u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený monoterapiou aliskirenom alebo hydrochlorotiazidom

Pred prechodom na fixnú kombináciu možno odporučiť individuálnu titráciu dávky každej z dvoch zložiek. Ak je to klinicky opodstatnené, možno zvážiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu.

Sprimeo HCT 300 mg /25 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený samotným aliskirenom 300 mg alebo hydrochlorotiazidom 25 mg, alebo Sprimeom HCT 300 mg/12,5 mg, alebo Sprimeom HCT 150 mg/25 mg.

Ak sa krvný tlak dostatočne neznižuje po 2-4 týždňoch liečby, dávku možno titrovať až na maximum Sprimeo HCT 300 mg/25 mg denne. Dávkovanie má byť individuálne a upravované podľa klinickej odpovede pacienta.

#### Dávkovanie pri nahradení voľnej kombinácie

Pre pohodlie môžu pacienti, ktorí dostávajú aliskiren a hydrochlorotiazid v dvoch osobitných tabletách, prejsť na Sprimeo HCT, tabletu s fixnou kombináciou, ktorá obsahuje rovnaké dávky jednotlivých zložiek.

#### Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Pre hydrochlorotiazidovú zložku je použitie Sprimeo HCT kontraindikované u pacientov s anúriou a u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (rýchlosť glomerulovej filtrácie (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Súbežné použitie Sprimeo HCT s blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) alebo inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) je kontraindikované u pacientov, ktorí majú poruchu funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

#### Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časť 5.2). Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Starší pacienti (nad 65 rokov)

Odporúčaná začiatková dávka aliskirenu u starších pacientov je 150 mg. Zvýšením dávky na 300 mg sa u väčšiny starších pacientov nedosiahne ďalšie klinicky významné zníženie krvného tlaku.

#### Deti a dospievajúci

Sprimeo HCT sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1), alebo na iné látky odvodené od sulfónamidov.
- Anamnéza angioedému pri liečbe aliskirenom.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhy a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Anúria.
- Závažné poškodenie funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalcémia a symptomatická hyperurikémia.
- Závažné poškodenie funkcie pečene.
- Súbežné použitie aliskirenu s cyklosporínom a itraconazolom, dvomi vysoko účinnými inhibítormi P-gp, a inými silnými inhibítormi P-gp (napr. chinidínom) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Hypotenzia, synkopa, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a zmeny funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) sa zaznamenali u citlivých osôb, zvlášť pri kombinovaní liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém (pozri časť 5.1). Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón kombinovaním aliskirenu s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II (ARB) sa preto neodporúča.

Použitie aliskirenu v kombinácii s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časť 4.3).

##### Srdcové zlyhávanie

Aliskiren sa má používať s opatnosťou u pacientov so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca (funkčná trieda III-IV podľa New York Heart Association (NYHA)). Sprimeo HCT sa má používať opatrne u pacientov so srdcovým zlyhávaním vzhľadom na obmedzené údaje o klinickej účinnosti a bezpečnosti.

##### Angioedém

Tak ako pri iných látkach pôsobiacich na systém renín-angiotenzín, u pacientov liečených aliskirenom sa zaznamenali angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka).

Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch vyskytli po použití iných liekov, ktoré môžu vyvolať angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II) (pozri časť 4.8).

U pacientov s angioedémom v anamnéze môže byť vyššie riziko výskytu angioedému počas liečby aliskirenom (pozri časti 4.3 a 4.8). Pri predpisovaní aliskirenu pacientom s angioedémom v anamnéze je preto potrebná opatnosť a takýchto pacientov je potrebné počas liečby dôsledne sledovať (pozri časť 4.8), zvlášť na začiatku liečby.

Ak vznikne angioedém, Sprimeo HCT sa má okamžite vysadiť a má sa poskytnúť príslušná liečba a monitorovanie až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov a prejavov. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtanu sa má podať adrenalín. Okrem toho sa majú vykonať opatrenia potrebné na udržanie priechodnosti dýchacích ciest.

##### Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

U pacientov s depléciou sodíka a/alebo objemu, napr. u pacientov užívajúcich vysoké dávky diuretík, sa po začatí liečby Sprimeom HCT môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Sprimeo HCT sa má použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej deplécie sodíka a/alebo objemu.

### Nerovnováha elektrolytov

Liečba Sprimeom HCT sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a akejkol'vek súbežne existujúcej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so strácaním soli a prerenálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlorotiazidom, Sprimeo HCT sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka. Hoci sa pri používaní tiazidových diuretik môže vyvinúť hypokaliémia, súčasná liečba aliskirenom môže znižovať hypokaliémiu vyvolanú diuretikom. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, pacientov so zvýšenou diurézou, pacientov s neprimeraným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Naproti tomu sa pri použití aliskirenu po uvedení na trh pozorovalo zvýšenie draslíka v sére, ktoré môže byť exacerbované súbežným použitím iných látok účinkujúcich na RAAS alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežne použitie považuje za potrebné. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.3, 4.5 a 4.8).

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progredujúcou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlorotiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby Sprimeom HCT vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Nie sú dôkazy o tom, že by Sprimeo HCT znižoval hyponatriémiu vyvolanú diuretikom alebo bránilo jej vzniku. Deficit chloridu je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčíka.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a slabé zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkol'vek existujúcej hyperkalciémie. Sprimeo HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže poukazovať na skrytý hyperparatyreoidizmus. Tiazidy je potrebné vysadiť pred vykonaním testov na funkciu prísutných teliesok.

### Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Sprimea HCT u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov vrátane draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Použitie Sprimea HCT je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo anúriou (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek ( $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Sprimea HCT pacientom, ktorým nedávno transplantovali obličku.

Tak ako pri iných látkach, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, pri podávaní aliskirenu je potrebná opatrnosť, keď sú prítomné stavy predisponujúce k dysfunkcii obličiek, ako je hypovolémia (napr. následkom straty krvi, závažnej alebo dlho pretrvávajúcej hnačky, pretrvávajúceho vracania atď.), ochorenie srdca, ochorenie pečene, diabetes mellitus alebo ochorenie obličiek. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Po uvedení aliskirenu na trh sa u rizikových pacientov, ktorí dostávali aliskiren, zaznamenalo akútne zlyhanie obličiek, reverzibilné po ukončení liečby. Pri vzniku akýchkoľvek príznakov zlyhania obličiek sa má aliskiren ihneď vysadiť.

### Poškodenie funkcie pečene

Tiazidy sa majú opatrne používať u pacientov s poškodením funkcie pečene alebo progredujúcim ochorením pečene, pretože malé zmeny v rovnováhe tekutín a elektrolytov môžu navodiť pečennú kómu. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upravovať začiatočnú dávku. Nie sú dostupné údaje o použití Sprimea HCT u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Pre hydrochlorotiazidovú zložku je použitie Sprimea HCT kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2).

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s podávaním Sprimea HCT pacientom s poškodením funkcie pečene.

### Stredne silné inhibítory P-gp

Súčasné podávanie aliskirenu 300 mg s ketokonazolom 200 mg alebo verapamilom 240 mg vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76% alebo 97%. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva so stredne silnými inhibítormi P-gp, ako je ketokonazol alebo verapamil (pozri časť 4.5).

### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri ostatných vazodilatanciách, mimoriadna opatrnosť je potrebná u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

### Stenóza renálnej artérie a renovaskulárna hypertenzia

Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií o použití Sprimea HCT u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitárnej obličke. Tak ako pri iných látkach, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, riziko insuficiencie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek je zvýšené, keď sa aliskiren podáva pacientom so stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov je preto potrebné postupovať opatrne. Ak dôjde k zlyhaniu obličiek, liečba sa má ukončiť.

### Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

### Metabolické a endokrinné účinky

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu a triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetes môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík. Súbežné použitie Sprimeo HCT s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus (pozri časť 4.3).

Pre hydrochlorotiazidovú zložku je Sprimeo HCT kontraindikované pri symptomatickej hyperurikémii (pozri časť 4.3). Hydrochlorotiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasnú a mierne zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalciémie. Sprimeo HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok.

### Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby Sprimeom HCT vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovne podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

### Akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlorotiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou, ktorá mala za následok akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesti oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlorotiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezníži. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfonamidy alebo penicilín v anamnéze.

### Všeobecne

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky sa liečba Sprimeom HCT má ukončiť.

Tak ako pri každom antihypertenzívnom lieku, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo iným ischemickým kardiovaskulárnym ochorením môže mať za následok infarkt myokardu alebo cievnu mozgovú príhodu.

Reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

### Pomocné látky

Sprimeo HCT obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózogalaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Sprimeo HCT obsahuje pšeničný škrob. Je vhodné pre ľudí s celiakiou. Pacienti s alergiou na pšenicu (iné ochorenie ako celiakia) nemajú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Informácie o interakciách Sprimea HCT

*Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére:* Depléciu draslíka účinkom hydrochlorotiazidu znižuje účinok aliskirenu, ktorý draslík šetrí. Naproti tomu možno predpokladať, že tento účinok hydrochlorotiazidu na draslík v sére budú potencovať iné lieky, ktoré sa spájajú so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, kortikosteroidy, laxatíva, adrenokortikotropný hormón (ACTH), amfotericín, karbenoxolón, penicilín G, deriváty kyseliny salicylovej). Naopak, súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich kálium, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasne podávajú s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje sa za potrebné, odporúča sa opatrnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

*Lieky ovplyvňované poruchami draslíka v sére:* Odporúča sa pravidelne monitorovať draslík v sére, keď sa Sprimeo HCT podáva s liekmi, ktoré sú ovplyvňované poruchami draslíka v sére (napr. digitálistové glykozidy, antiarytmiká).

*Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny a neselektívnych NSAID:* Tak ako aj iné látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín, NSAID môžu znížiť antihypertenzívny účinok aliskirenu. NSAID môžu tiež oslabiť diuretickú a antihypertenzívnu aktivitu hydrochlorotiazidu.

U niektorých pacientov s narušenou funkciou obličiek (dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti) môžu aliskiren a hydrochlorotiazid podávané súčasne s NSAID vyvolať ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa pri použití Sprimea HCT s NSAID vyžaduje opatrnosť, najmä u starších pacientov.

*Iné antihypertenzíva:* Antihypertenzívny účinok Sprimea HCT sa môže zvyšovať pri súčasnom podávaní iných antihypertenzív.

### Ďalšie informácie o interakciách s aliskirenom

Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Medzi látky, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách aliskirenu, patria acenokumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrát, pioglitazón, alopurinol, izosorbid-5-mononitrát, digoxín, metformín, amlodipín, atorvastatín, cimetidín a hydrochlorotiazid. Nezistili sa žiadne klinicky významné interakcie. Vzhľadom na to nie je potrebná úprava dávkovania aliskirenu alebo týchto súčasne podávaných liekov.

*Interakcie s glykoproteínom P:* V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľou. Rifampicín, ktorý je induktorom P-gp, znížil v klinickej štúdiu biologickú dostupnosť aliskirenu o približne 50%. Iné induktory P-gp (ľubovník bodkovaný) môžu znižovať biologickú dostupnosť aliskirenu. Hoci sa to pri aliskirene neskúmalo, je známe, že P-gp reguluje aj absorpciu mnohých substrátov tkanivami a inhibítory P-gp môžu zvyšovať pomer koncentrácií v tkanivách a plazme. Preto inhibítory P-gp môžu zvyšovať hladiny v tkanivách viac ako hladiny v plazme. Potenciál pre liekové interakcie lokalizované na P-gp bude pravdepodobne závisieť od miery inhibície tohto transportéra.

*Silné inhibítory P-gp:* Štúdia liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým osobám ukázala, že cyklosporín (200 a 600 mg) zvyšuje  $C_{\max}$  aliskirenu v dávke 75 mg približne 2,5-krát a AUC približne 5-krát. Zvýšenie môže byť väčšie pri vyšších dávkach aliskirenu. U zdravých osôb itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5-násobne a  $C_{\max}$  5,8-násobne. Preto je kontraindikované súčasné použitie aliskirenu a silných inhibítorov P-gp (pozri časť 4.3).

*Stredne silné inhibítory P-gp:* Súčasné podávanie ketokonazolu (200 mg) alebo verapamilu (240 mg) s aliskirenom (300 mg) vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76% alebo 97%. Predpokladá sa, že zmena plazmatických hladín aliskirenu v prítomnosti ketokonazolu alebo verapamilu je v rozmedzí, ktoré by sa dosiahlo zdvojnásobením dávky aliskirenu; zistilo sa, že dávky aliskirenu až do 600 mg, alebo dvojnásobku najvyššej odporúčanej terapeutickú dávky, sa dobre znášali v kontrolovaných klinických skúšaní. Predklinické štúdie naznačujú, že súčasné podávanie aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinálnu absorpciu aliskirenu a znižuje jeho vylučovanie žľou. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva s ketokonazolom, verapamilom alebo inými stredne silnými inhibítormi P-gp (klaritromycínom, telitromycínom, erytromycínom, amiodarónom).

*Substráty alebo slabé inhibítory P-gp:* Nepozorovali sa významné interakcie s atenololom, digoxínom, amlodipínom alebo cimetidínom. Pri podávaní s atorvastatínom (80 mg) sa AUC a  $C_{\max}$  aliskirenu (300 mg) v rovnovážnom stave zvýšili o 50%.

*Inhibítory polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP):* Predklinické štúdie naznačujú, že aliskiren môže byť substrátom polypeptidov transportujúcich organické anióny. Preto je pri súbežnom podávaní možnosť interakcií medzi inhibítormi OATP a aliskirenom (pozri interakciu s grapefruitovou šťavou).



*Grapefruitová šťava:* Podanie grapefruitovej šťavy s aliskirenom spôsobilo zníženie AUC a  $C_{max}$  aliskirenu. Súčasné podanie so 150 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 61% a súčasné podanie s 300 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 38%. Tento pokles pravdepodobne spôsobuje inhibícia absorpcie aliskirenu sprostredkovanou polypeptidom transportujúcim organické anióny v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom na riziko zlyhania liečby sa preto grapefruitová šťava nemá požiť spolu so Sprimeom HCT.

*Furosemid:* Keď sa aliskiren podával súčasne s furosemidom, AUC furosemidu sa znížila o 28% a jeho  $C_{max}$  o 49%. Preto sa odporúča monitorovať účinky, keď sa liečba furosemidom začína alebo upravuje, aby sa predišlo jeho možnej nedostatočnej využitiu v klinických situáciách objemového preťaženia.

*Warfarín:* Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarínu sa nevyhodnotili.

*Interakcie s jedlom:* Zistilo sa, že jedlá s vysokým obsahom tuku podstatne znižujú absorpciu aliskirenu.

#### Ďalšie informácie o interakciách s hydrochlorotiazidom

Nasledujúce lieky môžu interagovať so súbežne podávanými tiazidovými diuretikami:

*Lítium:* Tiazidy znižujú obličkový klírens lítia, preto sa pri užívaní hydrochlorotiazidu môže zvýšiť riziko toxických účinkov lítia. Súčasné podávanie lítia a hydrochlorotiazidu sa neodporúča. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa počas ich súčasného užívania starostlivo monitorovať hladinu lítia v sére.

*Liečivá, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes:* Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlorotiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsades de pointes*, hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.

*Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére:* Hyponatriemizujúci účinok diuretík môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatnosť.

*Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín):* Hydrochlorotiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.

*Digoxín alebo iné digitálistové glykozidy:* Hypokaliémia alebo hypomagneziémia vyvolané tiazidmi sa môžu vyskytnúť ako nežiaduce účinky napomáhajúce vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálistom.

*Vitamín D a soli vápnika:* Podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potenciovat' zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretík tiazidového typu môže vyvolať hyperkalcémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalcémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D) zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.

*Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká):* Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika (pozri časť 4.4). Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlorotiazidu.

*Betablokátory a diazoxid:* Súčasné užívanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.

*Lieky používané na liečbu dny:* Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu môže zvyšovať incidencia reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

*Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka:* Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu.

*Amantadín:* Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.

*Iónomeničové živice:* Absorpciu tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu znižuje cholestyramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretík. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlorotiazidu a živice, keď sa hydrochlorotiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.

*Cytotoxické látky:* Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potenciovat' ich myelosupresívne účinky.

*Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva:* Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu potenciujú účinok relaxancií kostrového svalstva, napr. derivátov kurare.

*Alkohol, barbituráty alebo narkotiká:* Súbežné podávanie tiazidových diuretík s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potenciovat' ortostatickú hypotenziu.

*Metyldopa:* Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súčasnom použití hydrochlorotiazidu a metyldopy.

*Kontrastné látky obsahujúce jód:* V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití aliskirenu u gravidných žien. Aliskiren nemal teratogénne účinky u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Iné látky, ktoré priamo pôsobia na RAAS, sa spájali so závažnými malformáciami plodu a smrťou novorodencov, keď sa používali počas druhého a tretieho trimestra. S použitím hydrochlorotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlorotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať na liečbu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsii pre riziko poklesu objemu plazmy a hypoperfúzie placenty, bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien, s výnimkou zriedkavých situácií, keď nemožno použiť inú liečbu.

S touto kombináciou sa nevykonali osobitné klinické skúšania, preto sa Sprimeo HCT nemá používať počas prvého trimestra gravidity alebo u žien, ktoré plánujú otehotnieť, a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3). Pred plánovanou graviditou je potrebné prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu. Ak sa gravidita zistí počas liečby, Sprimeo HCT je potrebné čo najskôr vysadiť.

### Laktácia

Nie je známe, či sa aliskiren vylučuje do ľudského mlieka. Aliskiren sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkaních samíc.

Hydrochlorotiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka.

Použitie Sprimea HCT sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Sprimeo HCT používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nie je pravdepodobné, že Sprimeo HCT ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné brať do úvahy, že pri každej antihypertenzívnej liečbe sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Kombinácia aliskiren/hydrochlorotiazid

Bezpečnosť Sprimea HCT sa hodnotila v 9 klinických skúšaníach s viac ako 3 900 pacientmi, z ktorých viac ako 700 bolo liečených vyše 6 mesiacov a 190 vyše 1 roka. Incidencia nežiaducich reakcií nevykazovala súvislosť s pohlavím, vekom, indexom telesnej hmotnosti, rasou ani etnickou príslušnosťou. Celková incidencia nežiaducich príhod pri liečbe Sprimeom HCT bola do dávky 300 mg/25 mg podobná ako pri placebe. Nežiaduce reakcie boli spravidla mierne a prechodné a len zriedkavo si vyžiadali ukončenie liečby. Najčastejšou nežiaducou reakciou na liek pozorovanou pri Sprimeu HCT je hnačka. Nežiaduce liekové reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek Sprimea HCT (aliskirene a hydrochlorotiazide), ktoré sú uvedené v príslušných odsekoch o jednotlivých zložkách, sa môžu vyskytnúť aj pri Sprimeu HCT.

Frekvencia nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>
--------------------------------------------

Časté:	Hnačka
--------	--------

*Hnačka:* Hnačka je nežiaduca lieková reakcia na aliskiren súvisiaca s veľkosťou dávky. V kontrolovaných klinických skúšaníach bola incidencia hnačky u pacientov liečených Sprimeom HCT 1,3% v porovnaní s 1,4% u pacientov liečených aliskirenom alebo 1,9% u pacientov liečených hydrochlorotiazidom.

*Sérový draslík:* Vo veľkom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom sa opačné účinky aliskirenu (150 mg alebo 300 mg) a hydrochlorotiazidu (12,5 mg alebo 25 mg) na sérový draslík u mnohých pacientov približne vyrovnávali. U iných pacientov môže prevládať buď jeden, alebo druhý účinok. U rizikových pacientov je potrebné v náležitých intervaloch pravidelne stanovovať sérový draslík, aby sa zistila prípadná nerovnováha elektrolytov (pozri časti 4.4 a 4.5).

### Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek sa môžu vyskytnúť pri Sprimeu HCT, aj keď sa v klinických skúšaníach nepozorovali.

### Aliskiren

Pri liečbe aliskirenom do dávky 300 mg bola celková incidencia nežiaducich reakcií podobná ako pri placebe. Vo všeobecnosti nežiaduce reakcie boli mierne a prechodné a len zriedka si vyžiadali prerušenie liečby. Najčastejšou nežiaducou reakciou na liek je hnačka.

Známe nežiaduce liekové reakcie na aliskiren sú uvedené v tabuľke nižšie, pričom použitá konvencia je rovnaká, ako predtým pri fixnej kombinácii.

<b>Poruchy nervového systému</b>
----------------------------------

Časté:	Závraty
--------	---------

<b>Poruchy ciev</b>
---------------------

Menej časté:	Hypotenzia
--------------	------------

<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>
--------------------------------------------

Časté:	Hnačka
--------	--------

<b>Poruchy imunitného systému</b>
-----------------------------------

Zriedkavé:	Reakcie z precitlivenosti
------------	---------------------------

**Poruchy kože a podkožného tkaniva**

Menej časté: Exantém, závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcií ústnej sliznice

Zriedkavé: Angioedém

**Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**

Časté: Artralgia

**Poruchy obličiek a močových ciest**

Menej časté: Akútne zlyhanie obličiek, poškodenie funkcie obličiek

**Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**

Menej časté: Periférny edém

**Laboratórne a funkčné vyšetrenia**

Časté: Hyperkaliémia

Zriedkavé: Zníženie hemoglobínu, zníženie hematokritu

Zriedkavé: Zvýšenie kreatinínu v krvi

Počas liečby aliskirenom sa vyskytli angioedém a reakcie z precitlivenosti. V kontrolovaných klinických skúšaní sa angioedém a reakcie z precitlivenosti počas liečby aliskirenom zaznamenali zriedkavo, s výskytom porovnateľným pri liečbe placebom alebo komparátormi.

Prípady angioedému alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) boli hlásené aj pri použití po uvedení na trh. Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch dávali do súvislosti s podaním iných liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibítorov ACE alebo ARB).

Reakcie z precitlivenosti sa zaznamenali aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh.

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakciu z precitlivenosti/angioedém (zvlášť ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, exantému, svrbenia, urtikárie alebo edému tváre, končatín, očí, pier a/alebo jazyka, závratov) pacienti majú prerušiť liečbu a spojiť sa s lekárom (pozri časť 4.4).

Artralgia bola hlásená pri používaní lieku po uvedení na trh. V niektorých prípadoch sa vyskytla ako súčasť reakcie z precitlivenosti.

*Hemoglobín a hematokrit:* Pozoroval sa malý pokles hemoglobínu a hematokritu (priemerný pokles približne o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových percent). Žiadni pacienti neukončili liečbu pre anémiu. Tento účinok sa pozoruje aj pri iných látkach pôsobiacich na systém renín-angiotenzín, napr. pri ACEI a ARB.

*Sérový draslík:* Zvýšenie draslíka v sére sa pozorovalo pri aliskirene a môže ho exacerbovať súbežné použitie iných látok účinkujúcich na RAAS alebo použitie NSAID. V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Po uvedení na trh sa zaznamenala porucha funkcie obličiek a prípady akútneho zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4). Vyskytli sa aj hlásenia o periférnom edéme, zvýšení kreatinínu v krvi a závažných kožných nežiaducich reakciách (SCAR) vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcií ústnej sliznice.

### Hydrochlorotiazid

Hydrochlorotiazid sa predpisuje vo veľkom rozsahu už mnoho rokov, často vo vyšších dávkach, než aké obsahuje Sprimeo HCT. Nasledujúce nežiaduce reakcie sa zaznamenali u pacientov liečených samotnými tiazidovými diuretikami vrátane hydrochlorotiazidu:

<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Zriedkavé:	Trombocytopenia, niekedy s purpurou
Veľmi zriedkavé:	Agranulocytóza, útlm kostnej drene, hemolytická anémia, leukopénia
Neznáme:	Aplastická anémia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Veľmi zriedkavé:	Precitlivenosť
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté:	Hypokaliémia
Časté:	Hyperurikémia, hypomagneziémia, hyponatriémia
Zriedkavé:	Hyperkalcémia, hyperglykémia, zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete
Veľmi zriedkavé:	Hypochloremická alkalóza
<b>Psychické poruchy</b>	
Zriedkavé:	Depresia, poruchy spánku
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Zriedkavé:	Závraty, bolesť hlavy, parestézia
<b>Poruchy oka</b>	
Zriedkavé:	Zhoršenie videnia
Neznáme:	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Zriedkavé:	Srdcové arytmie
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté:	Ortostatická hypotenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Veľmi zriedkavé:	Respiračná tieseň (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	Znížená chuť do jedenia, slabá nauzea a vracanie
Zriedkavé:	Neprijemné pocity v bruchu, zápcha, hnačka
Veľmi zriedkavé:	Pankreatitída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Zriedkavé:	Intrahepatálna cholestáza, žltáčka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté:	Urtikária a iné formy exantému
Zriedkavé:	Reakcie z fotosenzitivity
Veľmi zriedkavé:	Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza
Neznáme:	Multiformný erytém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Neznáme:	Svalové spazmy
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Neznáme:	Dysfunkcia obličiek, akútne zlyhanie obličiek
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Časté:	Impotencia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Neznáme:	Asténia, pyrexia
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Veľmi časté:	Zvýšenie hodnôt cholesterolu a triacylglycerolov
Zriedkavé:	Glykozúria

## 4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné informácie o liečbe predávkovania Sprimeom HCT. Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu.

Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratáciou v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie príznaky a prejavy predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo môže zosilniť srdcové arytmie spojené so súbežným užívaním digitálisových glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov. Pri vzniku symptomatickej hypotenzie sa má začať podporná liečba.

V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD), ktorí boli liečení hemodialýzou, bol klírens aliskirenu dialýzou nízky (< 2% perorálneho klírensu). Preto dialýza nie je vhodná na liečbu nadmernej expozície aliskirenu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinácie inhibítora renínu (aliskiren) s diuretikami (hydrochlorotiazid), ATC kód: C09XA52

Sprimeo HCT kombinuje dve antihypertenzívne látky na zníženie krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: aliskiren patrí do triedy priamych inhibítorov renínu a hydrochlorotiazid do triedy tiazidových diuretík. Kombinácia týchto dvoch látok s komplementárnymi mechanizmami účinku má aditívny antihypertenzívny účinok, ktorý znižuje krvný tlak vo väčšej miere než každá zložka samostatne.

#### Aliskiren

Aliskiren je perorálne aktívny, nepeptidový, účinný a selektívny priamy inhibítor humánneho renínu.

Aliskiren inhibíciou enzýmu renín inhibuje RAAS v bode aktivácie, čím blokuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I a znižuje hladiny angiotenzínu I a angiotenzínu II. Zatiaľ čo iné látky, ktoré inhibujú RAAS (inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) a blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB)) spôsobujú kompenzačné zvýšenie plazmatickej renínovej aktivity (PRA), liečba aliskirenom znižuje PRA u pacientov s hypertenziou približne o 50 až 80%. Podobný pokles sa zistil pri kombinácii aliskirenu s inými antihypertenzívami. Klinické dôsledky účinkov na PRA v súčasnosti nie sú známe.

U pacientov s hypertenziou podávanie aliskirenu raz denne v dávke 150 mg a 300 mg vyvolávalo pokles systolického aj diastolického krvného tlaku závislý od dávky, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami (zachovávajúc priaznivý účinok zavčas ráno) s priemerným pomerom maxima a minima diastolickej odpovede až do 98% pri dávke 300 mg. Po 2 týždňoch sa pozorovalo 85 až 90% maximálneho antihypertenzívneho účinku. Antihypertenzívny účinok pretrvával počas dlhodobej liečby (12 mesiacov) a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti.

Dostupné sú klinické štúdie kombinovanej liečby aliskirenom pridaným k diuretikum hydrochlorotiazidu, blokátoru kalciových kanálov amlodipínu a k betablokátoru atenololu. Tieto kombinácie boli účinné a dobre sa tolerovali.

Účinnosť a bezpečnosť liečby založenej na aliskirene sa porovnali s liečbou založenou na ramiprile v štúdiu noninferiority trvajúcej 9 mesiacov u 901 starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) s esenciálnou systolickou hypertenziou. Aliskiren 150 mg alebo 300 mg denne alebo ramipril 5 mg alebo 10 mg denne sa podávali 36 týždňov s možnosťou prídavnej liečby hydrochlorotiazidom (12,5 mg alebo 25 mg) po 12. týždni a amlodipínom (5 mg alebo 10 mg) po 22. týždni. V období 12 týždňov znížila monoterapia aliskirenom systolický/diastolický tlak krvi o 14,0/5,1 mmHg v porovnaní s 11,6/3,6 mmHg pri ramiprile, čo je v súlade s noninferioritou aliskirenu oproti ramiprilu pri zvolených dávkovaniach, pričom rozdiely systolického a diastolického krvného tlaku boli štatisticky významné. Znášanlivosť bola porovnateľná v oboch skupinách liečby, ale kašeľ sa zaznamenal častejšie pri podávaní ramiprilu ako pri podávaní aliskirenu (14,2% oproti 4,4%), zatiaľ čo hnačka bola častejšia pri podávaní aliskirenu ako pri podávaní ramiprilu (6,6% oproti 5,0%).

V štúdiu trvajúcej 8 týždňov u 754 starších ( $\geq 65$  rokov) a starých (30%  $\geq 75$  rokov) pacientov s hypertenziou vyvolal aliskiren v dávkach 75 mg, 150 mg a 300 mg štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku (systolického a diastolického) v porovnaní s placebom. Ďalší antihypertenzívny účinok sa nepozoroval pri 300 mg aliskirenu v porovnaní so 150 mg aliskirenu. Všetky tri dávky dobre znášali starší aj starí pacienti.

Hypotenzia po prvej dávke a účinok na tepovú frekvenciu sa nepreukázali u pacientov liečených v kontrolovaných klinických skúšaní. Po prerušení liečby sa hodnoty krvného tlaku postupne vrátili na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých týždňov, pričom „rebound“ účinok na krvný tlak alebo PRA sa nedokázal.

V štúdiu trvajúcej 36 týždňov u 820 pacientov s ischemickou dysfunkciou ľavej komory sa pri aliskirene v porovnaní s placebom, keď sa pridali k základnej liečbe, nezistili zmeny v remodelácii komory, stanovené prostredníctvom objemu ľavej komory na konci systoly.

Kombinované počty úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, opakovaných infarktov myokardu, mozgových cievnych príhod a náhlych úmrtí s resuscitáciou boli podobné v skupinách aliskirenu a placeba. Avšak u pacientov, ktorí dostávali aliskiren, bol v porovnaní so skupinou placeba významne vyšší výskyt hyperkaliémie, hypotenzie a dysfunkcie obličiek.

Prínos aliskirenu pre kardiovaskulárny systém a/alebo obličky sa vyhodnotil v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 8 606 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek (preukázanou proteínúriou a/alebo GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) s kardiovaskulárnou chorobou alebo bez nej. U väčšiny pacientov bol arteriálny krvný tlak dostatočne znížený pri zaradení do skúšania. Primárny ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych a obličkových komplikácií.

V tomto klinickom skúšaní sa 300 mg aliskirenu porovnávalo s placebom, keď sa pridali k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňala buď inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátor receptorov angiotenzínu. Skúšanie sa predčasne ukončilo, pretože nebolo pravdepodobné, že pre jeho účastníkov je aliskiren prínosom. Predbežné výsledky klinického skúšania ukázali pomer rizika pre primárny ukazovateľ 1,09 v prospech placeba (interval spoľahlivosti 95%: 0,97, 1,22, 2-stranné  $p=0,17$ ). Okrem toho sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pozorovala zvýšená incidencia závažných nežiaducich následkov pri obličkových komplikáciách (4,7% oproti 3,3%), hyperkaliémii (36,9% oproti 27,1%), hypotenzii (18,4% oproti 14,6%) a cievnej mozgovej príhode (2,7% oproti 2,0%). Zvýšenie incidence nefatálnej cievnej mozgovej príhody bolo väčšie u pacientov s insuficienciou obličiek.



### Hydrochlorotiazid

Miesto účinku tiazidových diuretik je predovšetkým v obličkovom distálnom stočenom tubule. Preukázalo sa, že v kôre obličiek je receptor s vysokou afinitou, ktorý je primárnym väzbovým miestom účinku tiazidového diuretika a inhibície transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Mechanizmus účinku tiazidov je založený na inhibícii symportéra Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> kompetíciou o miesto Cl<sup>-</sup>, čím sa ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšovaním vylučovania sodíka a chloridu približne v rovnakom rozsahu, a nepriamo týmto diuretickým pôsobením, ktorým sa znižuje objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej reninovej aktivity, sekrécie aldosterónu a straty draslíka močom, a znížením draslíka v sére.

### Aliskiren/hydrochlorotiazid

V klinických skúšaníach dostávalo Sprimeo HCT raz denne viac ako 3 900 pacientov s hypertenziou.

U pacientov s hypertenziou podávanie Sprimea HCT raz denne viedlo k zníženiu systolického a diastolického tlaku krvi závislému od dávky, ktoré sa zachovalo počas celého 24-hodinového dávkovacieho intervalu. Antihypertenzívny účinok sa väčšinou prejaví počas 1 týždňa a maximálny účinok sa spravidla pozoruje počas 4 týždňov. Antihypertenzívny účinok sa udržal počas dlhodobej liečby a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti.

Antihypertenzívny účinok jednorazovej dávky kombinácie pretrvával 24 hodín. Po skončení liečby aliskirenom (aliskiren s pridaným hydrochlorotiazidom alebo bez neho) bol návrat krvného tlaku k východiskovej hodnote postupný (3–4 týždne), bez preukázaného „rebound“ účinku.

Sprimeo HCT sa skúmalo v skúšaní kontrolovanom placebom, do ktorého bolo zaradených 2 762 pacientov s hypertenziou s diastolickým tlakom krvi  $\geq 95$  mmHg a  $< 110$  mmHg (priemerný východiskový tlak krvi 153,6/99,2 mmHg). V tejto štúdii Sprimeo HCT v dávkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg vyvolávalo zníženie tlaku krvi (systolického/diastolického) závislé od dávky od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg, v porovnaní so 7,5/6,9 mmHg pri placebe. Väčšie zníženie tlaku krvi pri týchto kombinovaných dávkach bolo tiež významne väčšie ako pri zodpovedajúcich dávkach aliskirenu a hydrochlorotiazidu, keď sa podávali samostatne. Kombinácia aliskirenu a hydrochlorotiazidu neutralizovala reaktívne zvýšenie PRA vyvolané hydrochlorotiazidom.

Keď sa Sprimeo HCT podávalo pacientom s hypertenziou s výrazne zvýšeným tlakom krvi (systolický tlak krvi  $\geq 160$  mmHg a/alebo diastolický tlak krvi  $\geq 100$  mmHg), pri dávkach od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg podávaných po monoterapii bez titrácie nahor sa ukázali významne vyššie podiely pacientov s úpravou systolického/diastolického tlaku krvi ( $< 140/90$  mmHg) v porovnaní so zodpovedajúcimi monoterapiami. V tejto populácii Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg až 300 mg/25 mg v závislosti od dávky spôsobilo zníženie systolického/diastolického tlaku krvi od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, čo bolo významne lepšie ako pri zodpovedajúcich monoterapiách. Bezpečnosť kombinovanej liečby a zodpovedajúcich monoterapií bola podobná bez ohľadu na závažnosť hypertenzie alebo prítomnosť či neprítomnosť ďalšieho kardiovaskulárneho rizika. Pri kombinovanej liečbe boli hypotenzia a súvisiace nežiaduce udalosti menej časté, bez zvýšenia ich incidencie u starších pacientov.

V štúdii s 880 randomizovanými pacientmi s nedostatočnou odpoveďou na liečbu aliskirenom 300 mg vyvolala kombinácia aliskirenu/hydrochlorotiazidu 300 mg/25 mg zníženie systolického/diastolického tlaku krvi o 15,8/11,0 mmHg, čo bolo významne viac ako pri monoterapii aliskirenom 300 mg. V štúdii so 722 randomizovanými pacientmi s nedostatočnou odpoveďou na liečbu hydrochlorotiazidom 25 mg vyvolala kombinácia aliskirenu/hydrochlorotiazidu 300 mg/25 mg zníženie systolického/diastolického tlaku krvi o 16,78/10,7 mmHg, čo bolo významne viac ako pri monoterapii hydrochlorotiazidom 25 mg.

V ďalšom klinickom skúšaní sa tiež hodnotila účinnosť a bezpečnosť Sprimea HCT u 489 obéznych pacientov s hypertenziou bez odpovede na liečbu hydrochlorotiazidom 25 mg (východiskový systolický/diastolický tlak krvi 149,4/96,8 mmHg). V tejto populácii, u ktorej sa hypertenzia ťažko lieči, Sprimeo HCT vyvolalo zníženie tlaku krvi (systolického/diastolického) o 15,8/11,9 mmHg v porovnaní s 15,4/11,3 mmHg pri liečbe irbesartanom/hydrochlorotiazidom, 13,6/10,3 mmHg pri liečbe amlodipínom/hydrochlorotiazidom a 8,6/7,9 mmHg pri monoterapii hydrochlorotiazidom, s podobnou bezpečnosťou ako pri monoterapii hydrochlorotiazidom.

V štúdií so 183 randomizovanými pacientmi so závažnou hypertenziou (priemerný diastolický tlak krvi v sede  $\geq 105$  a  $< 120$  mmHg) sa liečebný režim aliskirenu s možným pridaním hydrochlorotiazidu 25 mg ukázal ako bezpečný a účinný pri znižovaní tlaku krvi.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Aliskiren

#### Absorpcia

Po perorálnej absorpcii sa maximálne plazmatické koncentrácie aliskirenu dosiahnu po 1-3 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť aliskirenu predstavuje približne 2-3%. Jedlá s vysokým obsahom tuku znižujú  $C_{max}$  o 85% a AUC o 70%. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5-7 dní po podávaní raz denne a rovnovážne hladiny sú približne 2-krát vyššie ako po začiatkovej dávke.

#### Distribúcia

Po intravenóznom podaní je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 135 litrov, čo naznačuje, že aliskiren sa distribuuje extenzívne do extravaskulárneho priestoru. Väzba aliskirenu na bielkoviny plazmy je stredne silná (47-51%) a nezávisí od koncentrácie.

#### Metabolizmus a eliminácia

Priemerný polčas je asi 40 hodín (rozmedzie 34-41 hodín). Aliskiren sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme stolicou (nájdenný podiel rádioaktívne značenej perorálnej dávky = 91%). Približne 1,4% celkovej perorálnej dávky sa metabolizuje. Enzým zodpovedný za tento metabolizmus je CYP3A4. Po perorálnom podaní sa približne 0,6% dávky nájde v moči. Po intravenóznom podaní je priemerný plazmatický klírens približne 9 l/hod.

#### Linearita

Expozícia aliskirenu sa zvyšovala o niečo viac, ako bolo úmerné zvyšovaniu dávky. Po podaní jednorazovej dávky v rozmedzí dávok 75 až 600 mg spôsobilo 2-násobné zvýšenie dávky ~2,3-násobné zvýšenie AUC a 2,6-násobné zvýšenie  $C_{max}$ . Mechanizmus zodpovedný za odchýlku od úmernosti dávke sa neidentifikoval. Možný mechanizmus je saturácia transportérov v mieste absorpcie alebo v dráhe hepatobiliárneho klirensu.

### Hydrochlorotiazid

#### Absorpcia

Absorpcia hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je rýchla ( $T_{max}$  asi 2 hod). V terapeutickom rozmedzí je vzostup priemernej AUC lineárny a úmerný dávke.

Účinok jedla na absorpciu hydrochlorotiazidu má, pokiaľ vôbec, malý klinický význam. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je 70%.

#### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlorotiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70%), najmä sérový albumín. Hydrochlorotiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch približne 3-násobne oproti hladine v plazme.

### Metabolizmus a eliminácia

Hydrochlorotiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina. Hydrochlorotiazid sa eliminuje z plazmy s polčasom v priemere 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Kinetika hydrochlorotiazidu sa nemení po opakovanom podávaní a pri podávaní raz denne je akumulácia minimálna. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči močom ako nezmenená zlúčenina. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

### Aliskiren/hydrochlorotiazid

Po perorálnom podaní tabliet Sprimeo HCT je medián času dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie do 1 hodiny pre aliskiren a 2,5 hodiny pre hydrochlorotiazid.

Rýchlosť a rozsah absorpcie Sprimea HCT sa rovnajú biologickej dostupnosti aliskirenu a hydrochlorotiazidu, keď sa podávajú jednotlivo ako monoterapie. Pri Sprimeu HCT sa pozoroval podobný účinok jedla ako pri jednotlivých monoterapiách.

### Charakteristika u skupín pacientov

Preukázalo sa, že Sprimeo HCT je účinné ako antihypertenzívna liečba podávaná raz denne u dospelých pacientov bez ohľadu na ich pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti a etnickú príslušnosť.

Farmakokinetika aliskirenu nie je významne ovplyvnená u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým ochorením pečene. Preto nie je potrebná úprava začiatkovej dávky Sprimea HCT u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. Nie sú dostupné údaje o pacientoch s ťažkým poškodením funkcie pečene liečených Sprimeom HCT. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Nie je potrebná úprava začiatkovej dávky Sprimea HCT u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4). Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlorotiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC hydrochlorotiazidu na 3-násobok. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC na 8-násobok. Sprimeo HCT je kontraindikované u pacientov s anúriou alebo so závažným poškodením funkcie obličiek ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a súbežné použitie Sprimea HCT s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ktorí boli liečení hemodialýzou. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 300 mg aliskirenu sa spájalo s veľmi malými zmenami farmakokinetiky aliskirenu (zmena  $C_{\max}$  o menej ako 1,2-násobok; zväčšenie AUC do 1,6-násobku) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami. Načasovanie hemodialýzy významne nezmenilo farmakokinetiku aliskirenu u pacientov s ESRD. Preto sa nevyžaduje úprava dávky u týchto pacientov, ak sa podanie aliskirenu pacientom s ESRD, ktorí sú liečení hemodialýzou, považuje za potrebné. Avšak použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Nie je potrebná úprava začiatkovej dávky Sprimea HCT u starších pacientov. Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlorotiazidu je znížený u zdravých starších osôb aj u starších osôb s hypertenziou v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi.

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie farmakologickej bezpečnosti aliskirenu neukázali žiadne nežiaduce účinky na funkciu centrálnej nervovej, dýchacej alebo kardiovaskulárnej sústavy. Nálezy v štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u zvierat boli v súlade so známym potenciálom pre miestne dráždenie alebo očakávanými farmakologickými účinkami aliskirenu. V štúdiu na potkanoch trvajúcej 2 roky a v štúdiu na transgénových myšiach trvajúcej 6 mesiacov sa nezistil karcinogénny potenciál aliskirenu. Jeden adenóm na hrubom čreve a jeden adenokarcinóm na slepom čreve zaznamenané u potkanov pri dávke 1 500 mg/kg/deň neboli štatisticky významné. Aliskiren nemal mutagénny potenciál, embryofetálnu toxicitu alebo teratogenitu. Fertilita, prenatálny vývoj a postnatálny vývoj u potkanov neboli ovplyvnené.

K predklinickým hodnoteniam, o ktoré sa opiera podávanie hydrochlorotiazidu u ľudí, patrili stanovenia genotoxicity *in vitro* a štúdie reprodukčnej toxicity a karcinogenity u hlodavcov. Dostupné sú rozsiahle klinické údaje o hydrochlorotiazide, ktoré sú spomenuté v príslušných častiach.

Nálezy pozorované v štúdiách toxicity trvajúcich 2 a 13 týždňov sa zhodovali s nálezmi pozorovanými v minulosti pri monoterapiách aliskirenom alebo hydrochlorotiazidom. Nepozorovali sa žiadne nové alebo neočakávané nálezy, významné pre použitie u ľudí. Zvýšená vakuolizácia buniek zona glomerulosa nadobličiek sa pozorovala u potkanov v 13-týždňovej štúdiu toxicity. Nález sa pozoroval u zvierat, ktoré dostávali hydrochlorotiazid, ale nie u zvierat, ktoré dostávali samotný aliskiren alebo vehikulum. Nepreukázalo sa, že tento nález je zvýšený pri kombinácii liečiv aliskiren/hydrochlorotiazid, pretože jeho závažnosť u všetkých zvierat bola len minimálna.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza  
Krospovidón  
Monohydrát laktózy  
Pšeničný škrob  
Povidón  
Magnéziumstearát  
Bezvodý koloidný oxid kremičitý  
Mastenec

#### Obalová vrstva:

Mastenec  
Hypromelóza  
Makrogol  
Oxid titaničitý (E171)  
Červený oxid železitý (E172)  
Žltý oxid železitý (E172)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PA/Al/PVC – Al blistre:

Jednotlivé balenia obsahujúce 7, 14, 28, 30, 50 alebo 56 tabliet.

Spoločné balenia obsahujúce 90, 98 alebo 280 tabliet.

PVC/polychlórotrifluóroetylénové (PCTFE) – Al blistre:

Jednotlivé balenia obsahujúce 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 alebo 98 tabliet.

Jednotlivé balenia (perforované blistre s jednotlivými dávkami) obsahujúce 56 x 1 tabletu.

Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet.

Spoločné balenia (perforované blistre s jednotlivými dávkami) obsahujúce 98 x 1 tabletu.

Nie všetky veľkosti balenia a liekové sily musia byť uvedené na trh.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/061-080

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

23.06.2011

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1 registrácie lieku, ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

### Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má uskutočňovať aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté v RMP predloženom v module 1.8.2 registrácie lieku a všetkých ďalších aktualizáciách RMP odsúhlasených Výborom pre lieky na humánne použitie (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

Podľa usmernenia výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Okrem toho je potrebné predložiť aktualizovaný plán riadenia rizík:

- ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika,
- do 60 dní od dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika),
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky.
- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **POVINNOSŤ VYKONAŤ POSTREGISTRAČNÉ OPATRENIA**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má splniť v stanovenom časovom pláne nasledujúce opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Dátum splatnosti</b>
Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku predloží konečné výsledky a správu o klinickom skúšaní pre fázu aktívnej liečby štúdie ALTITUDE, keď budú k dispozícii.	31. júl 2012
Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku predloží aktualizovaný plán riadenia rizík (RMP), ktorý primerane opisuje všetky problémy s bezpečnosťou, aktivity v rámci dohľadu nad liekmi a opatrenia určené na identifikovanie, charakterizovanie, prevenciu alebo minimalizovanie rizík.	Do mesiaca od rozhodnutia komisie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie



**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**A. OZNAČENIE OBALU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCA PVC/PCTFE BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 filmom obalených tabliet  
14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
50 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet  
98 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## 12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/683/010	7 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/011	14 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/012	28 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/013	30 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/014	50 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/015	56 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/016	56 filmom obalených tabliet (56x1; perforované blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/683/017	90 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/018	98 filmom obalených tabliet

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCA PA/AL/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 filmom obalených tabliet  
14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
50 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/001	7 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/002	14 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/003	28 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/004	30 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/005	50 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/006	56 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/AL/PVC)**

**BLISTRE (KALENDÁROVÉ) (PVC/PCTFE ALEBO PA/AL/PVC)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Spriemo HCT 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Pondelok  
Utorok  
Streda  
Štvrtok  
Piatok  
Sobota  
Nedeľa

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PRECHODNÁ ŠKATULEA SPOLOČNÝCH BALENÍ (BEZ BLUE BOX) OBSAHUJÚCA  
PVC/PCTFE BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
49 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A  
DOHLADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP



**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/020	280 filmom obalených tabliet (20x14)
EU/1/11/683/019	98 filmom obalených tabliet (2x49; perforované blistre s jednotlivými dávkami)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PRECHODNÁ ŠKATULEA SPOLOČNÝCH BALENÍ (BEZ BLUE BOX) OBSAHUJÚCA  
PA/AL/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
30 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 3 baleniami, z ktorých každé obsahuje 30 tabliet.  
49 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A  
DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/009	280 filmom obalených tabliet (20x14)
EU/1/11/683/007	90 filmom obalených tabliet (3x30)
EU/1/11/683/008	98 filmom obalených tabliet (2x49)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUEA SPOLOČNÝCH BALENÍ (VRÁTANE BLUE BOX) OBSAHUJÚCA PVC/PCTFE BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

98 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.  
280 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/019	98 filmom obalených tabliet (2x49; perforované blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/683/020	280 filmom obalených tabliet (20x14)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUEA SPOLOČNÝCH BALENÍ (VRÁTANE BLUE BOX) OBSAHUJÚCA PA/AL/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

98 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.  
280 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
90 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 3 baleniami, z ktorých každé obsahuje 30 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/008	98 filmom obalených tabliet (2x49)
EU/1/11/683/009	280 filmom obalených tabliet (20x14)
EU/1/11/683/007	90 filmom obalených tabliet (3x30)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCA PVC/PCTFE BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 filmom obalených tabliet  
14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
50 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet  
98 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP



## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/683/030	7 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/031	14 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/032	28 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/033	30 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/034	50 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/035	56 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/036	56 filmom obalených tabliet (56x1; perforované blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/683/037	90 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/038	98 filmom obalených tabliet

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Primeo HCT 150 mg/25 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCA PA/AL/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 filmom obalených tabliet  
14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
50 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/021	7 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/022	14 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/023	28 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/024	30 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/025	50 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/026	56 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/AL/PVC)**

**BLISTRE (KALENDÁROVÉ) (PVC/PCTFE ALEBO PA/AL/PVC)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Pondelok  
Utorok  
Streda  
Štvrtok  
Piatok  
Sobota  
Nedeľa

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PRECHODNÁ ŠKATUEA SPOLOČNÝCH BALENÍ (BEZ BLUE BOX) OBSAHUJÚCA  
PVC/PCTFE BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
49 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A  
DOHLADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/040	280 filmom obalených tabliet (20x14)
EU/1/11/683/039	98 filmom obalených tabliet (2x49; perforované blistre s jednotlivými dávkami)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PRECHODNÁ ŠKATULEA SPOLOČNÝCH BALENÍ (BEZ BLUE BOX) OBSAHUJÚCA  
PA/AL/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
30 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 3 baleniami, z ktorých každé obsahuje 30 tabliet.  
49 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A  
DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/029	280 filmom obalených tabliet (20x14)
EU/1/11/683/027	90 filmom obalených tabliet (3x30)
EU/1/11/683/028	98 filmom obalených tabliet (2x49)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUEA SPOLOČNÝCH BALENÍ (VRÁTANE BLUE BOX) OBSAHUJÚCA PVC/PCTFE BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

98 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.  
280 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/039	98 filmom obalených tabliet (2x49; perforované blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/683/040	280 filmom obalených tabliet (20x14)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUEA SPOLOČNÝCH BALENÍ (VRÁTANE BLUE BOX) OBSAHUJÚCA PA/AL/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

98 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.  
280 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
90 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 3 baleniami, z ktorých každé obsahuje 30 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/028	98 filmom obalených tabliet (2x49)
EU/1/11/683/029	280 filmom obalených tabliet (20x14)
EU/1/11/683/027	90 filmom obalených tabliet (3x30)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCA PVC/PCTFE BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 filmom obalených tabliet  
14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
50 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet  
98 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajújte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/683/050	7 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/051	14 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/052	28 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/053	30 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/054	50 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/055	56 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/056	56 filmom obalených tabliet (56x1; perforované blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/683/057	90 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/058	98 filmom obalených tabliet

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCA PA/AL/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 filmom obalených tabliet  
14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
50 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/041	7 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/042	14 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/043	28 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/044	30 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/045	50 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/046	56 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/AL/PVC)**

**BLISTRE (KALENDÁROVÉ) (PVC/PCTFE ALEBO PA/AL/PVC)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Spriemo HCT 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Pondelok  
Utorok  
Streda  
Štvrtok  
Piatok  
Sobota  
Nedeľa

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PRECHODNÁ ŠKATUĽA SPOLOČNÝCH BALENÍ (BEZ BLUE BOX) OBSAHUJÚCA  
PVC/PCTFE BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
49 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A  
DOHLADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/060	280 filmom obalených tabliet (20x14)
EU/1/11/683/059	98 filmom obalených tabliet (2x49; perforované blistre s jednotlivými dávkami)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PRECHODNÁ ŠKATULEA SPOLOČNÝCH BALENÍ (BEZ BLUE BOX) OBSAHUJÚCA  
PA/AL/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
30 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 3 baleniami, z ktorých každé obsahuje 30 tabliet.  
49 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A  
DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/049	280 filmom obalených tabliet (20x14)
EU/1/11/683/047	90 filmom obalených tabliet (3x30)
EU/1/11/683/048	98 filmom obalených tabliet (2x49)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUEA SPOLOČNÝCH BALENÍ (VRÁTANE BLUE BOX) OBSAHUJÚCA PVC/PCTFE BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

98 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.  
280 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/059	98 filmom obalených tabliet (2x49; perforované blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/683/060	280 filmom obalených tabliet (20x14)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUEA SPOLOČNÝCH BALENÍ (VRÁTANE BLUE BOX) OBSAHUJÚCA PA/AL/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

98 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.  
280 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
90 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 3 baleniami, z ktorých každé obsahuje 30 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP



**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/048	98 filmom obalených tabliet (2x49)
EU/1/11/683/049	280 filmom obalených tabliet (20x14)
EU/1/11/683/047	90 filmom obalených tabliet (3x30)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCA PVC/PCTFE BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 filmom obalených tabliet  
14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
50 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet  
98 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/683/070	7 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/071	14 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/072	28 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/073	30 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/074	50 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/075	56 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/076	56 filmom obalených tabliet (56x1; perforované blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/683/077	90 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/078	98 filmom obalených tabliet

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Primeo HCT 300 mg/25 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCA PA/AL/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 filmom obalených tabliet  
14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
50 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/061	7 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/062	14 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/063	28 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/064	30 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/065	50 filmom obalených tabliet
EU/1/11/683/066	56 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/AL/PVC)**

**BLISTRE (KALENDÁROVÉ) (PVC/PCTFE ALEBO PA/AL/PVC)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Pondelok  
Utorok  
Streda  
Štvrtok  
Piatok  
Sobota  
Nedeľa

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PRECHODNÁ ŠKATULEA SPOLOČNÝCH BALENÍ (BEZ BLUE BOX) OBSAHUJÚCA PVC/PCTFE BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
49 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/080	280 filmom obalených tabliet (20x14)
EU/1/11/683/079	98 filmom obalených tabliet (2x49; perforované blistre s jednotlivými dávkami)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PRECHODNÁ ŠKATULEA SPOLOČNÝCH BALENÍ (BEZ BLUE BOX) OBSAHUJÚCA  
PA/AL/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
30 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 3 baleniami, z ktorých každé obsahuje 30 tabliet.  
49 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A  
DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/069	280 filmom obalených tabliet (20x14)
EU/1/11/683/067	90 filmom obalených tabliet (3x30)
EU/1/11/683/068	98 filmom obalených tabliet (2x49)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUEA SPOLOČNÝCH BALENÍ (VRÁTANE BLUE BOX) OBSAHUJÚCA PVC/PCTFE BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

98 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.  
280 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/079	98 filmom obalených tabliet (2x49; perforované blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/683/080	280 filmom obalených tabliet (20x14)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUEA SPOLOČNÝCH BALENÍ (VRÁTANE BLUE BOX) OBSAHUJÚCA PA/AL/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren/hydrochlorotiazid

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a pšeničný škrob.  
Ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

98 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.  
280 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
90 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 3 baleniami, z ktorých každé obsahuje 30 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/683/068	98 filmom obalených tabliet (2x49)
EU/1/11/683/069	280 filmom obalených tabliet (20x14)
EU/1/11/683/067	90 filmom obalených tabliet (3x30)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽIVATEĽOV**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

**Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety**

**Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmom obalené tablety**

**Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety**

**Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmom obalené tablety**

Aliskiren/hydrochlorotiazid

### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:**

1. Čo je Sprimeo HCT a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Sprimeo HCT
3. Ako užívať Sprimeo HCT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sprimeo HCT
6. Ďalšie informácie

## **1. ČO JE SPRIMEO HCT A NA ČO SA POUŽÍVA**

Tablety Sprimeo HCT obsahujú dve liečivá, ktoré sa nazývajú aliskiren a hydrochlorotiazid. Obe tieto liečivá pomáhajú zvládnuť vysoký krvný tlak (hypertenziu).

Aliskiren je látka, ktorá patrí do novej triedy liečiv nazvaných inhibítory renínu. Znižujú množstvo angiotenzínu II, ktoré si telo môže vytvoriť. Angiotenzín II spôsobuje zúženie krvných ciev, čo zvyšuje krvný tlak. Zmenšenie množstva angiotenzínu II umožní uvoľnenie krvných ciev, čo znižuje krvný tlak.

Hydrochlorotiazid patrí do skupiny liečiv nazvaných tiazidové diuretiká. Hydrochlorotiazid zvyšuje vylučovanie moču, čo tiež znižuje krvný tlak.

Vysoký krvný tlak zvyšuje pracovnú záťaž srdca a ciev. Ak takýto stav trvá dlho, môžu sa poškodiť krvné cievy mozgu, srdca a obličiek, čo môže vyústiť do mŕtvice, zlyhania srdca, srdcového infarktu alebo zlyhania obličiek. Zníženie krvného tlaku na normálnu hodnotu znižuje riziko vzniku týchto ochorení.

Sprimeo HCT sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku.



## 2. SKÔR AKO UŽIJETE SPRIMEO HCT

### Neužívajte Sprimeo HCT

- keď ste alergický (precitlivený) na aliskiren alebo hydrochlorotiazid, na lieky odvodené od sulfónamidov (lieky používané na liečbu infekcií pľúc alebo močových ciest) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Sprimeo HCT. Ak si myslíte, že môžete byť alergický, neužívajte Sprimeo HCT a poraďte sa so svojím lekárom.
- keď sa u Vás vyskytli nasledujúce formy angioedému (ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka):
  - angioedém, keď ste užívali aliskiren.
  - dedičný angioedém.
  - angioedém bez známej príčiny.
- keď ste viac ako 3 mesiace tehotná. (Je lepšie vyvarovať sa užívania Sprimeo HCT aj na začiatku tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo.)
- keď ste medzi tretím a deviatym mesiacom tehotenstva.
- keď máte vážne ťažkosti s pečeňou alebo obličkami.
- keď nemôžete tvoriť moč (anúria).
- keď máte hladinu draslíka alebo sodíka v krvi napriek liečbe príliš nízku.
- keď máte hladinu vápnika v krvi napriek liečbe príliš vysokú.
- keď máte dnu (kryštály kyseliny močovej v kĺboch).
- keď užívate cyklosporín (liek používaný po transplantácii, aby sa zabránilo odvrhnutiu orgánu, alebo pri iných ochoreniach, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde), itrakonazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií) alebo chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu).
- keď máte cukrovku (diabetes mellitus) alebo poruchu funkcie obličiek a liečite sa niektorým z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - „inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.alebo
  - „blokátora receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.

**Ak sa Vás niečo z uvedeného týka, neužívajte Sprimeo HCT a porozprávajte sa so svojím lekárom.**

### Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Sprimeo HCT

- ak máte zhoršenú funkciu obličiek, lekár starostlivo zväží, či je Sprimeo HCT pre Vás vhodné, a možno Vás bude chcieť dôsledne sledovať.
- ak Vám transplantovali obličku.
- ak máte ťažkosti s pečeňou.
- ak máte ťažkosti so srdcom.
- ak u Vás vznikne angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka). Ak k tomu dôjde, prestaňte užívať Sprimeo HCT a spojte sa so svojím lekárom.
- ak máte cukrovku (vysokú hladinu cukru v krvi).
- ak máte vysokú hladinu cholesterolu alebo triacylglycerolov v krvi.
- ak máte ochorenie nazývané lupus erythematosus (označované aj „lupus“ alebo „SLE“).
- ak máte alergiu alebo astmu.
- ak užívate niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - „inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.alebo
  - „blokátora receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.

- ak dodržiavate diétu s nízkym obsahom soli.
- ak máte príznaky alebo prejavy ako neobvyklý pocit smädu, suchosť v ústach, celková slabosť, ospalosť, bolesť svalov alebo svalové kŕče, nutkanie na vracanie, vracanie alebo neobvykle rýchly tep srdca, čo môže poukazovať na nadmerný účinok hydrochlorotiazidu (ktorý sa nachádza v Sprimeu HCT).
- ak sa u Vás po pobyte na slnku objavia kožné reakcie, napríklad vyrážky.
- ak sa Vám zhorší zrak alebo pociťujete bolesť v oku. Môžu to byť prejavy zvýšeného tlaku v oku a môžu sa vyskytnúť do niekoľkých hodín až týždňov po užití Sprimeu HCT. Ak sa tento stav nelieči, môže spôsobiť trvalé zhoršenie zraku.

**Ak sa Vás niečo z uvedeného týka, povedzte o tom svojmu lekárovi.**

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Sprimeu HCT sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, keď sa užíva v tomto období (pozri časť Tehotenstvo).

Použitie Sprimeu HCT u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov sa neodporúča.

### Užívanie iných liekov

**Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

Je mimoriadne dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak používate nasledujúce lieky:

- lítium (liek na liečbu niektorých druhov depresie).
- lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín.
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo draslíka v krvi, napríklad diuretiká (tablety na odvodnenie), kortikosteroidy, preháňadlá, karbenoxolón, amfotericín alebo penicilín G.
- lieky, ktoré môžu vyvolať „torsades de pointes“ (nepravdivý tep srdca), napríklad antiarytmiká (lieky používané na liečbu ochorení srdca) a niektoré antipsychotiká.
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo sodíka v krvi, napríklad antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká (karbamazepín).
- lieky používané na zmiernenie bolesti, napríklad nesteroidné protizápalové látky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov Cox-2).
- lieky na zníženie krvného tlaku, vrátane metyldopy.
- lieky na zvýšenie krvného tlaku, napríklad noradrenalín alebo adrenalín.
- digoxín alebo iné digitálistové glykozidy (lieky používané na liečbu ochorení srdca).
- vitamín D a soli vápnika.
- lieky na liečbu cukrovky (vnútorne užívané lieky, napríklad metformín, alebo inzulíny).
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladinu cukru v krvi, napríklad betablokátoary a diazoxid.
- lieky na liečbu dny, napríklad alopurinol.
- anticholinergické látky (lieky používané na liečbu rôznych porúch, napríklad kŕčov v tráviacej sústave, kŕčov močového mechúra, astmy, nevoľnosti pri cestovaní, svalových kŕčov, Parkinsonovej choroby a na podporu anestézie).
- amantadín (liek používaný na liečbu Parkinsonovej choroby, používa sa tiež na liečbu alebo predchádzanie niektorých ochorení vyvolaných vírusmi).
- cholestyramín, kolestipol alebo iné živice (látky používané hlavne pri liečbe vysokých hladín tukov v krvi).
- cytotoxické lieky (používané na liečbu rakoviny), napríklad metotrexát alebo cyklofosfamid.
- svalové relaxanciá (lieky na uvoľnenie svalov, ktoré sa používajú počas operácií).
- alkohol, tablety na spanie a anestetiká (lieky umožňujúce pacientovi podstúpiť chirurgické a iné zákroky).
- jódované kontrastné látky (používajú sa pri zobrazovacích vyšetreniach).
- lieky na liečbu zápalu kĺbov.

**Váš lekár možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:**

- furosemid, liek patriaci do skupiny známej ako diuretiká alebo lieky na odvodnenie, ktoré sa používajú na zvýšenie množstva vytvoreného moču.
- niektoré lieky na liečbu infekcií, ako ketokonazol.
- verapamil, liek používaný na zníženie krvného tlaku, na úpravu srdcového rytmu alebo na liečbu angíny pectoris.

**Užívanie Sprimeo HCT s jedlom a nápojmi**

Užívajte Sprimeo HCT s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte Sprimeo HCT spolu s grepovou šťavou.

**Tehotenstvo**

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Lekár Vás spravidla požiada, aby ste prestali užívať Sprimeo HCT predtým, ako otehotniete, alebo ihneď, keď budete vedieť, že ste tehotná, a odporučí Vám, aby ste užívali iný liek namiesto Sprimeo HCT. Sprimeo HCT sa neodporúča užívať počas tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva.

**Dojčenie**

Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, povedzte o tom svojmu lekárovi. Sprimeo HCT sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia, a lekár pre Vás možno vyberie iný druh liečby, ak chcete dojčiť.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

**Vedenie vozidla a obsluha strojov**

Tak ako mnohé iné lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku, tento liek u Vás môže vyvolať závraty. Ak sa u Vás vyskytne tento príznak, nevedzte vozidlo, nepoužívajte nástroje a neobsluhujte stroje.

**Dôležité informácie o niektorých zložkách Sprimeo HCT**

Sprimeo HCT obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Sprimeo HCT obsahuje pšeničný škrob. Je vhodný pre ľudí s celiakiou. Pacienti s alergiou na pšenicu (iné ochorenie ako celiakia) nemajú užívať tento liek.

### 3. AKO UŽÍVAŤ SPRIMEO HCT

Vždy užívajte Sprimeo HCT presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka Sprimea HCT je jedna tableta denne. Prehltnite tabletu celú s menším množstvom vody. Užívajte Sprimeo HCT s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte Sprimeo HCT spolu s grepovou šťavou. Počas liečby môže Váš lekár dávku upraviť podľa toho, ako sa zmení Váš krvný tlak.

Sprimeo HCT Vám možno predpísali preto, lebo predchádzajúca liečba Vám krvný tlak dostatočne neznížila. V takom prípade Vám lekár povie, ako prejsť z predchádzajúcej liečby na Sprimeo HCT.

#### **Ak užijete viac Sprimea HCT, ako máte**

Ak ste omylom užili priveľa tabliet Sprimea HCT, ihneď sa poraďte s lekárom. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

#### **Ak zabudnete užiť Sprimeo HCT**

Ak si zabudnete vziať dávku tohto lieku, vezmite si ju hneď, ako si spomeniete, a ďalšiu dávku potom užite v obvyklom čase. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, jednoducho si vezmite ďalšiu tabletu vo zvyčajnom čase. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku (dve tablety naraz), aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Neprestaňte užívať tento liek, aj keď sa budete cítiť dobre (pokiaľ Vám to neodporučí Váš lekár). Ľudia s vysokým krvným tlakom si často nevšimnú žiadne príznaky ochorenia. Mnohí sa môžu cítiť celkom normálne. Je veľmi dôležité, aby ste užívali tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie výsledky a znížilo sa riziko vedľajších účinkov. Chodievajte k Vášmu lekárovi na dohodnuté vyšetrenia aj vtedy, keď sa budete cítiť dobre.

**Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.**

### 4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Sprimeo HCT môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Možno budete musieť prestať užívať Sprimeo HCT.

Vedľajšie účinky hlásené u pacientov liečených Sprimeom HCT v klinických skúšaníach:

Časté (postihujú menej než 1 z 10 pacientov):

- hnačka

Tak ako pri každej kombinácii dvoch liečiv nie je možné vylúčiť vedľajšie účinky súvisiace s každou zložkou osobitne.

Aliskiren:

Časté (postihujú menej než 1 z 10 pacientov):

- hnačka
- bolesť kĺbov (artralgia)
- vysoká hladina draslíka v krvi
- závraty

Menej časté (postihujú menej než 1 zo 100 pacientov):

- kožné vyrážky (môže to byť aj prejav alergickej reakcie alebo angioedému – pozri nižšie „Zriedkavé“ vedľajšie účinky)
- ťažkosti s obličkami vrátane akútneho zlyhania obličiek (závažné zníženie tvorby moču)
- opuch rúk, členkov alebo chodidiel (periférny edém)
- závažné kožné reakcie (toxická epidermálna nekrolýza a/alebo reakcie ústnej sliznice – červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka)
- nízky tlak krvi

Zriedkavé (postihujú menej ako 1 z 1 000 pacientov):

- alergické reakcie (precitlivosť) a angioedém (k prejavom môžu patriť ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, vyrážky, svrbenie, žihľavka alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka, závraty)
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi

Hydrochlorotiazid:

Veľmi časté (postihujú viac než 1 z 10 pacientov):

- nízka hladina draslíka v krvi
- zvýšenie tukov v krvi

Časté (postihujú menej než 1 z 10 pacientov):

- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi
- nízka hladina horčička v krvi
- nízka hladina sodíka v krvi
- závraty, mdloby pri postavení sa
- znížená chuť do jedenia
- nutkanie na vracanie a vracanie
- svrbivé vyrážky a iné typy vyrážok
- neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu

Zriedkavé (postihujú menej ako 1 z 1 000 pacientov):

- nízky počet krvných doštičiek (niekedy s krvácaním alebo podliatinami pod kožou)
- vysoká hladina vápnika v krvi
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršenie stavu metabolizmu pri cukrovke
- smútok (depresia)
- poruchy spánku
- závraty
- bolesť hlavy
- mravčenie alebo strata citlivosti
- porucha zraku
- nepravidelný tep srdca
- nepríjemné pocity v bruchu
- zápcha
- hnačka
- poruchy pečene, ktoré sa môžu vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí
- zvýšená citlivosť kože na slnko
- cukor v moči

Veľmi zriedkavé (postihujú menej ako 1 z 10 000 pacientov):

- horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach, častejšie infekcie (nedostatok alebo nízky počet bielych krviniek)
- bledá koža, únava, dýchavičnosť, tmavý moč (hemolytická anémia)
- vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, závraty (reakcie z precitlivenosti)
- zmätenosť, únava, svalové šklbnutia a kŕče, rýchle dýchanie (hypochloremická alkalóza)
- ťažkosti s dýchaním spojené s horúčkou, kašľom, sipotom, dýchavičnosťou (respiratórna tieseň, vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
- silná bolesť v hornej časti brucha (zápal podžalúdkovej žľazy)
- vyrážky na tvári, bolesť kĺbov, porucha svalov, horúčka (lupus erythematosus)
- zápal krvných ciev s prejavmi ako vyrážky, purpurovočervené škvrny, horúčka (vaskulitída)
- závažné kožné ochorenie, ktoré spôsobuje vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (toxická epidermálna nekrolýza)

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- slabosť
- podliatiny a časté infekcie (aplastická anémia)
- zhoršenie zraku alebo bolesť v očiach spôsobené vysokým tlakom (možné prejavy akútneho glaukómu s uzavretým uhlom)
- závažná choroba kože, ktorá vyvoláva vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (multiformný erytém)
- svalové kŕče
- závažný pokles tvorby moču (možné prejavy ochorenia obličiek alebo zlyhania obličiek), slabosť (asténia)
- horúčka

## 5. AKO UCHOVÁVAŤ SPRIMEO HCT

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Sprimeo HCT po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## 6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

### Čo Sprimeo HCT obsahuje

- Každá filmom obalená tableta Sprimea HCT 150 mg/12,5 mg obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu. Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, krospovidón, monohydrát laktózy, pšeničný škrob, povidón, magnéziumstearát, bezvodý koloidný oxid kremičitý, mastenec, hypromelóza, makrogol, oxid titaničitý (E171).
- Každá filmom obalená tableta Sprimea HCT 150 mg/25 mg obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu. Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, krospovidón, monohydrát laktózy, pšeničný škrob, povidón, magnéziumstearát, bezvodý koloidný oxid kremičitý, mastenec, hypromelóza, makrogol, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172).
- Každá filmom obalená tableta Sprimea HCT 300 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu. Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, krospovidón, monohydrát laktózy, pšeničný škrob, povidón, magnéziumstearát, bezvodý koloidný oxid kremičitý, mastenec, hypromelóza, makrogol, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172).

- Každá filmom obalená tableta Sprimeo HCT 300 mg/25 mg obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát) a 25 mg hydrochlorotiazidu. Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, krosповidón, monohydrát laktózy, pšeničný škrob, povidón, magnéziumstearát, bezvodý koloidný oxid kremičitý, mastenec, hypromelóza, makrogol, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172).

#### **Ako vyzerá Sprimeo HCT a obsah balenia**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú biele, oválne, filmom obalené tablety s vyrazeným označením „LCP” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmom obalené tablety sú slabožlté, oválne, filmom obalené tablety s vyrazeným označením „CLL” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú bledofialové, oválne, filmom obalené tablety s vyrazeným označením „CVI” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmom obalené tablety sú svetložlté, oválne, filmom obalené tablety s vyrazeným označením „CVV” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

Sprimeo HCT je dostupné v baleniach obsahujúcich 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 alebo 98 tabliet. Balenia obsahujúce 90 (3x30), 98 (2x49) alebo 280 (20x14) tabliet sú spoločné balenia.

Nie všetky veľkosti balenia alebo liekové sily musia byť dostupné vo Vašej krajine.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

#### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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  
Тел.: +36 1 457 65 00

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

#### **Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

#### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**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

**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 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5342 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry  
<http://www.ema.europa.eu>