

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi: Ena tableta vsebuje 25 mg laktoze monohidrata in 24,5 mg pšeničnega škroba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela, bikonveksna ovalna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "LCI" na eni strani in "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Zdravilo Sprimeo HCT je indicirano za bolnike, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, če uporabljajo samo aliskiren ali samo hidroklorotiazid.

Zdravilo Sprimeo HCT je kot nadomestno zdravljenje indicirano za bolnike, katerih krvni tlak je ustrezno urejen s sočasno uporabo aliskirena in hidroklorotiazida v odmerkih, ki so enaki kot v kombiniranem zdravilu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek zdravila Sprimeo HCT je ena tableta na dan. Zdravilo Sprimeo HCT je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Sprimeo HCT se ne sme jemati skupaj z grenivkinim sokom.

Antihipertenzivni učinek se večinoma pokaže v 1 tednu, največji učinek pa je večinoma mogoče opaziti v 4 tednih.

Odmerjanje pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z uporabo monoterapije z aliskirenom ali s hidroklorotiazidom

Pred prehodom na že pripravljeno kombinacijo zdravila je lahko priporočeno ločeno titriranje odmerkov vsake od posameznih sestavin. Kadar je to klinično primerno, velja razmisliti tudi o neposrednem prehodu z monoterapije na že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Zdravilo Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg je mogoče uporabljati pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, če uporabljajo samo aliskiren v odmerku 150 mg ali samo hidroklorotiazid v odmerku 12,5 mg.

Če po 2-4 tednih zdravljenja krvni tlak še vedno ni urejen, je odmerek mogoče zvišati do največ 300 mg/25 mg zdravila Sprimeo HCT dnevno. Odmerek je treba prilagajati posameznemu bolniku glede na njegov klinični odziv.

Odmerjanje pri nadaljevalnem zdravljenju

Bolniki, ki jemljejo aliskiren in hidroklorotiazid v ločenih tabletah, lahko zaradi prikladnosti preidejo na uporabo že pripravljene kombinacije zdravila Sprimeo HCT, ki vsebuje enake odmerke sestavin.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Sprimeo HCT kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Sočasna uporaba zdravila Sprimeo HCT in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze (ACE) je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Sprimeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Priporočeni začetni odmerek aliskirena pri starejših bolnikih je 150 mg. Pri večini starejših bolnikov po povečanju odmerka na 300 mg ni opaznega klinično pomembnega dodatnega znižanja krvnega tlaka.

Pediatrični bolniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Sprimeo HCT pri otrocih in mladostnikih pod 18 let ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilne učinkovine ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1) ali za druge sulfonamidne snovi;
- anamneza angioedema zaradi aliskirena;
- dedni ali idiopatski angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6);
- anurija;
- huda okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m²);
- refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalcemija in simptomatska hiperurikemija;
- huda okvara jeter;
- sočasna uporaba aliskirena s ciklosporinom in itrakonazolom, ki sta zelo močna zaviralca P-glikoproteina (P-gp), in drugih močnih zaviralcev P-gp (na primer kinidina) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5);
- pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Pri dovzetnejših osebah so poročali o hipotenziji, sinkopi, možganski kapi, hiperkaliemiji in spremembah ledvične funkcije (vključno z akutno odpovedjo ledvic), zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (glejte poglavje 5.1). Iz tega razloga dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron s kombinirano uporabo aliskirena z zaviralcem ACE ali z zaviralcem angiotenzinskih receptorjev II ni priporočeno.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Srčno popuščanje

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih z resnim kongestivnim srčnim popuščanjem (funkcijskih razredov III-IV po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (New York Heart Association (NYHA))). Pri bolnikih s popuščanjem srca je treba zaradi omejenega obsega podatkov o klinični učinkovitosti in varnosti zdravilo Sprimeo HCT uporabljati previdno.

Angioedem

Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, opisovali angioedem oziroma simptome, ki kažejo na angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika).

Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev) (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so že imeli angioedem, je lahko tveganje za angioedem med zdravljenjem z aliskirenom povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pri predpisovanju aliskirena bolnikom, ki so že imeli angioedem, je zato potrebna previdnost. Poleg tega je treba take bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8), zlasti na začetku zdravljenja.

Če pride do angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Sprimeo HCT takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljeni. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

Bolniki s primanjkljajem natrija in/ali volumna telesnih tekočin

Pri bolnikih s primanjkljajem natrija in/ali hipovolemijo, na primer pri bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov, se lahko po uvedbi zdravljenja z zdravilom Sprimeo HCT pojavi simptomatska hipotenzija. Zdravilo Sprimeo HCT se sme uporabiti šele po ureditvi morebitnega že prisotnega primanjkljaja natrija in/ali hipovolemije.

Sprimeo

Elektrolitsko neravnovesje

Zdravljenje z zdravilom Sprimeo HCT je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerrenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Sprimeo HCT prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno. Čeprav pri uporabi tiazidnih diuretikov lahko pride do hipokaliemije, lahko sočasna uporaba aliskirena zmanjša hipokaliemijo, ki jo sicer povzročajo diuretiki. Tveganje za hipokaliemijo je večje pri bolnikih s cirozo jeter, pri bolnikih, pri katerih pride do obilnega izločanja urina, pri bolnikih, ki ne zaužijejo dovolj elektrolitov, in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kortikosteroide ali kortikotropin (ACTH) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Nasprotno pa v okviru izkušenj z aliskirenom po prihodu zdravila na trg so opazili zvišanje koncentracije kalija v serumu, ki jo je morda sprožila sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, ali nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkalozna ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Sprimeo HCT razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Ni dokazov, da bi zdravilo Sprimeo HCT zmanjševalo ali preprečevalo hiponatriemijo, ki jo sicer povzročajo diuretiki. Pomanjkanje kloridov je večinoma blago in zaradi njega običajno ni potrebno zdravljenje.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Sprimeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Sprimeo HCT prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Okvara ledvic in presaditev ledvice

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Sprimeo HCT, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu, vključno s koncentracijami kalija, kreatinina in sečne kisline. Sprimeo Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in pri bolnikih z anurijo je uporaba zdravila Sprimeo HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ni treba prilagajati odmerkov. Sprimeo

Izkušenj z uporabo zdravila Sprimeo HCT pri bolnikih, ki so jim pred kratkim presadili ledvico, ni.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, je potreba previdnost pri uporabi aliskirena pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezen srca, jeter, sladkorna bolezen ali bolezen ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana. Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Okvara jeter

Pri bolnikih z moteno funkcijo jeter ali s progresivno boleznijo jeter je treba tiazide uporabljati previdno, saj že pri majhnih spremembah ravnovesja tekočin in elektrolitov lahko pride do jetrne kome. Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter ni treba prilagajati začetnega odmerka. O uporabi zdravila Sprimeo HCT pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni podatkov. Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Sprimeo HCT kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pri bolnikih z okvaro jeter ni kliničnih izkušenj z zdravilom Sprimeo HCT.

Zmerni zaviralci P-gp

Sočasna uporaba 300 mg aliskirena in 200 mg ketokonazola ali 240 mg verapamila je povzročila 76-odstotno oziroma 97-odstotno zvečanje AUC aliskirena v plazmi. Zato je pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci P-gp, kot sta ketokonazol in verapamil, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke ter obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Stenoza ledvične arterije in renovaskularna hipertenzija

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi zdravila Sprimeo HCT ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pa tako kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

Sistemska eritematozna lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemska eritematozna lupus.

Metabolični in endokrini učinki

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Včasih je bolnikom s sladkorno boleznijo treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil. SprimeoPri bolnikih s sladkorno boleznijo je sočasna uporaba zdravila Sprimeo HCT in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Sprimeo HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Sprimeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Sprimeo HCT prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Sprimeo HCT pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitev zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitreje prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

Splošno

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Sprimeo HCT prekiniti.

Tako kot pri uporabi kateregakoli antihipertenzivnega zdravila lahko prekomerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Pri bolnikih lahko pride do preobčutljivostnih reakcij na hidroklorotiazid, vendar je verjetnost večja pri bolnikih z alergijo in astmo.

Pomožne snovi

Zdravilo Sprimeo HCT vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Sprimeo HCT vsebuje pšenični škrob. Primerno je za ljudi s celiakijo. Pacienti z alergijo na pšenico (ki je drugačna od celiakije) ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Informacije o interakcijah zdravila Sprimeo HCT

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu: Izgubljanje kalija zaradi hidroklorotiazida je omejeno zaradi delovanja aliskirena, ki varčuje s kalijem. Vendar je mogoče pričakovati, da bo uporaba drugih zdravil, ki povzročajo izgubljanje kalija in hipokaliemijo (na primer diuretikov, ki spodbujajo izločanje kalija, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline), še stopnjevala učinek hidroklorotiazida na kalij. V nasprotju pa sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Zdravila, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu: Pri uporabi zdravila Sprimeo HCT skupaj z zdravili, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu (na primer z glikozidi digitalisa in antiaritmiki), je priporočeno periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino in neselektivnimi NSAIDs: Tako kot druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Nesteroidna protivnetna zdravila lahko oslabijo diuretično in antihipertenzivno delovanje hidroklorotiazida.

Sočasna uporaba aliskirena in hidroklorotiazida z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi zdravila Sprimeo HCT z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

Druga antihipertenzivna zdravila: Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil lahko okrepi antihipertenzivno delovanje zdravila Sprimeo HCT.

Druge informacije o medsebojnem delovanju zdravil z aliskirenom

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah aliskirena, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, fenofibrat, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat, digoksin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih klinično pomembnih interakcij. Zato ni treba prilagajati odmerkov aliskirena oziroma navedenih sočasno uporabljenih zdravil.

Medsebojno delovanje s P-glikoproteinom: V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem. V klinični študiji je rifampicin, ki je induktor P-gp, zmanjšal biološko uporabnost aliskirena za približno 50 %. Drugi induktorji P-gp (šentjanževka) bi lahko zmanjšali biološko uporabnost aliskirena. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp tudi uravnava privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerje koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

Močni zaviralci P-gp: V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša C_{max} aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat, AUC pa približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri večjih odmerkih aliskirena. Pri zdravih osebah itrakonazol (100 mg) zviša AUC in C_{max} aliskirena (150 mg) za 6,5-krat oziroma 5,8-krat. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev P-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zmerni zaviralci P-gp: Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) ali verapamila (240 mg) in aliskirena (300 mg) je povzročila zvečanje AUC aliskirena za 76 % oziroma 97 %. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v prisotnosti ketokonazola ali verapamila se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom, z verapamilom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (klaritromicinom, telitromicinom, eritromicinom, amiodaronom).

Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp: Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in C_{max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %.

Zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov: Rezultati predkliničnih raziskav kažejo, da bi bil aliskiren lahko substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov, zato pri sočasni uporabi obstaja možnost medsebojnega delovanja med zaviralci transportnih polipeptidnega prenašalca organskih anionov in aliskirenom (glejte medsebojno delovanje z grenivkinim sokom).

Grenivkin sok: Uživanje grenivkega soka z aliskirenom je zmanjšalo AUC in znižalo C_{max} aliskirena. Sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 61 %, sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 300 mg pa je zmanjšala AUC aliskirena za 38 %. Do navedenega zmanjšanja AUC verjetno pride zato, ker grenivkin sok v gastrointestinalnem traktu zavira privzem aliskirena preko polipeptidnega prenašalca organskih anionov. Ker bi torej lahko prišlo do zmanjšanja terapevtskega učinka, se grenivkega soka ne sme uživati skupaj z zdravilom Sprimeo HCT.

Furosemid: Pri sočasni uporabi aliskirena s furosemidom se je AUC furosemida znižala za 28 %, C_{max} furosemida pa za 49 %. Zato je pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom priporočljivo spremljanje učinkov, da ne bi uporabljali premajhnih odmerkov v stanjih volumnske preobremenitve.

Varfarin: Učinkov aliskirena na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

Medsebojno delovanje s hrano: Pokazalo se je, da obroki z veliko vsebnostjo maščob bistveno zmanjšajo absorpcijo aliskirena.

Druge informacije o medsebojnem delovanju zdravil s hidroklorotiazidom

Naslednja zdravila lahko pri sočasni uporabi medsebojno delujejo s tiazidnimi diuretiki:

Litij: Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato zaradi hidroklorotiazida lahko pride do večjega tveganja za toksičnost litija. Sočasna uporaba litija in hidroklorotiazida ni priporočena. Če se izkaže, da je uporaba navedene kombinacije nujna, je v času sočasne uporabe priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes: Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo *torsades de pointes*, zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu: Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.

Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin): Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.

Digoksin ali ostali digitalisovi glikozidi: Lahko pride do pojava s tiazidi inducirane hipokaliemije ali hipomagneziemije - neželenih učinkov, ki povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis.

Vitamin D in kalcijeve soli: Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

Antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki): Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerek antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4). Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid: Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

Zdravila za zdravljenje protina: Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Antiholinergične zdravilne učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca: Antiholinergične zdravilne učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.

Amantadin: Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.

Ionske izmenjevalne smole: Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.

Citotoksične zdravilne učinkovine: Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravilnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.

Nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic: Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek relaksantov skeletnih mišic, kot so derivati kurara.

Alkohol, barbiturati ali narkotiki: Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.

Metildopa: Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.

Jodirana kontrastna sredstva: Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Aliskiren ni bil teratogen pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so pri uporabi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povezovali s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri gestacijskem edemu, gestacijski hipertenziji ali preeklampsiji zaradi tveganja za zmanjšanje volumna plazme in placentalne hipoperfuzije, pri čemer ni pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri esencialni hipertenziji pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

S to kombinacijo niso opravili posebnih kliničnih študij, zato zdravilo Sprimeo HCT ne smete uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti oziroma pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, poleg tega je kontraindiciran v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Pred načrtovanjem nosečnosti je treba preiti na ustrezno alternativno zdravljenje. V primeru, da se med zdravljenjem z zdravilom Sprimeo HCT izkaže, da je ženska noseča, je treba zdravljenje čimprej prekiniti.

Dojenje

SprimeoNi znano, ali se aliskiren izloča v materino mleko pri človeku. Aliskiren se je izločal v mleko doječih podgan.

Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka.

Uporaba zdravila Sprimeo HCT med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Sprimeo HCT v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Ni verjetno, da bi zdravilo Sprimeo HCT vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa je treba upoštevati, da lahko med jemanjem antihipertenzivnih zdravil občasno pride do omotičnosti ali dremavosti.

4.8 Neželeni učinki

Kombinacija aliskiren/hidroklorotiazid

Varnost zdravila Sprimeo HCT so ocenjevali v 9 kliničnih preskušanjih z več kot 3.900 bolniki, med katerimi je bilo več kot 700 bolnikov zdravljenih več kot 6 mesecev, 190 pa več kot 1 leto. Incidenca neželenih učinkov ni kazala nobene povezave s spolom, starostjo, z indeksom telesne mase ter z rasno ali etnično pripadnostjo. Pri zdravljenju z zdravilom Sprimeo HCT v odmerkih do 300 mg/25 mg je bila incidenca vseh neželenih učinkov skupaj podobna kot pri placebo. Neželeni učinki so bili na splošno blagi in prehodnega značaja. Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje le redko potrebno prekiniti. Najpogostejši neželeni učinek zdravila Sprimeo HCT je bila driska. Neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri uporabi ene od posameznih učinkovin zdravila Sprimeo HCT (aliskiren in hidroklortiazid), so naštetih v ustreznih odstavkih za posamezno učinkovino in se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Sprimeo HCT.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni prebavil

pogosti:

driska

Driska: Driska je od odmerka odvisen neželeni učinek aliskirena. V kontroliranih preskušanjih je bila incidenca driske pri uporabi zdravila Sprimeo HCT 1,3 % v primerjavi z 1,4 % pri uporabi samo aliskirena oziroma z 1,9 % pri uporabi samo hidroklorotiazida.

Kalij v serumu: V velikih kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebo, sta bila nasprotujoča si učinka aliskirena (150 mg ali 300 mg) in hidroklorotiazida (12,5 mg ali 25 mg) na kalij v serumu približno v ravnovesju pri mnogih bolnikih, pri drugih pa lahko prevlada en od obeh učinkov. Pri bolnikih s tveganjem je za odkrivanje morebitnega elektrolitskega neravnovesja priporočeno periodično določanje koncentracije kalija v serumu v ustreznih intervalih (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Drugi podatki o posameznih sestavinah

Pri uporabi zdravila Sprimeo HCT lahko pride do drugih neželenih učinkov, ki so jih prej opisali pri uporabi katere od posameznih sestavin, tudi če jih v kliničnih preskušanjih niso opazili.

Aliskiren

Pri zdravljenju z aliskirenom v odmerkih do 300 mg je bila incidenca vseh neželenih učinkov skupaj podobna kot pri placebu. Neželeni učinki so bili na splošno blagi in prehodnega značaja. Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje le redko potrebno prekiniti. Najpogostejši neželeni učinek zdravila je bila driska.

V spodnji preglednici so prikazani znani neželeni učinki aliskirena po enakem dogovoru, kot je zgoraj opisan za že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Bolezni živčevja	
pogosti:	omotičnost
Žilne bolezni	
občasni:	hipotenzija
Bolezni prebavil	
pogosti:	driska
Bolezni imunskega sistema	
redki:	preobčutljivostne reakcije
Bolezni kože in podkožja	
občasni:	izpuščaj, hude kožne neželene reakcije (angl. severe cutaneous adverse reactions (SCAR)), vključno s toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijami ustne sluznice
redki:	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti:	artralgija
Bolezni sečil	
občasni:	akutna ledvična odpoved, okvara ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni:	periferni edemi
Preiskave	
pogosti:	hiperkaliemija
redki:	znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita
redki:	zvišana vrednost kreatinina v krvi

Med zdravljenjem z aliskirenom je prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij. V kontroliranih kliničnih preskušanjih je med zdravljenjem z aliskirenom redko prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij in sicer s pogostostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebom ali primerjalnimi zdravili.

Primere angioedema oziroma simptome, ki kažejo na angioedem, (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika) so opisovali tudi na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg. Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II).

Preobčutljivostne reakcije so opisovali tudi na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg.

V primeru znakov, ki bi nakazovali preobčutljivostno reakcijo/angioedem (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, izpuščaj, srbenje, koprivnico ali otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika, omotico), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so poročali o artralgiji. V nekaterih primerih se je artralgija pojavila v sklopu preobčutljivostne reakcije.

Hemoglobin in hematokrit: Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih učinkovinah, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) in zaviralci angiotenzinskih receptorjev II.

Kalij v serumu: Pri uporabi aliskirena so opažali zvišanje vrednosti kalija v serumu, ki ga lahko sproži sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS ali uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično disfunkcijo in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o perifernih edemih, zvišanju vrednosti kreatinina v krvi in o hudih kožnih neželenih reakcijah (angl. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), vključno s toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijami ustne sluznice.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid intenzivno predpisujejo že mnogo let, pogosto v precej višjih odmerkih, kot je prisoten v zdravilu Sprimeo HCT. Pri bolnikih, ki so se zdravili samostojno z tiazidnimi diuretiki, vključno z hidroklorotiazidom, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki:	trombocitopenija, včasih s purpuro
zelo redki:	agranulocitoza, depresija kostnega mozga, hemolitična anemija, levkopenija
neznana:	aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki:	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti:	hipokalemija
pogosti:	hiperurikemija, hipomagneziemija, hiponatriemija
redki:	hiperkalcemija, hiperglikemija, poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
zelo redki:	hipokloremična alkalozna
Psihiatrične motnje	
redki:	depresija, nespečnost/motnje spanja
Bolezni živcevja	
redki:	omotičnost, glavobol, parestezija
Očesne bolezni	
redki:	okvara vida
neznana:	akutni glavkom zaprtega zakotja
Srčne bolezni	
redki:	srčne aritmije
Žilne bolezni	
pogosti:	ortostatska hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo redki:	dihalna stiska (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
Bolezni prebavil	
pogosti:	zmanjšan apetit, blaga navzea in bruhanje
redki:	bolečine v trebuhu, obstipacija, diareja
zelo redki:	vnetje trebušne slinavke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
redki:	intrahepatična holestaza, ikterus
Bolezni kože in podkožja	
pogosti:	urtikarija in druge oblike izpuščaja
redki:	fotosenzitivne reakcije
zelo redki:	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza
neznana:	multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana:	krči v mišicah
Bolezni sečil	
neznana:	motnja delovanja ledvic, akutna odpoved ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosta:	impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
neznana:	Astenija, zvišana telesna temperatura
Preiskave	
zelo pogosti:	zvišane vrednosti holesterola in trigliceridov
redki:	glikozurija

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Sprimeo HCT ni na voljo nobenih podatkov. Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja bi bila glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija.

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo, hipokloremijo, hiponatriemijo) in z dehidracijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo glikozidov digitalisa ali določenih antiaritmičnih zdravil. Če pride do simptomatske hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje.

V študiji, ki so jo izvajali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo, je bil dializni očistek aliskirena nizek (< 2 % peroralnega očistka). Dializa torej ne zadošča za odpravljanje prevelike izpostavljenosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kombinacije zaviralca renina (aliskirena) z diuretiki (s hidroklorotiazidom), oznaka ATC: C09XA52

Zdravilo Sprimeo HCT združuje dve antihipertenzivni sestavini za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: aliskiren sodi v skupino neposrednih zaviralcev renina, hidroklorotiazid pa v skupino tiazidnih diuretikov. Kombinacija teh dveh snovi s komplementarnimi mehanizmi delovanja omogoča aditiven antihipertenzivni učinek, ki zniža krvni tlak v večji meri kot vsaka od posameznih sestavin samostojno.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden močan in selektiven neposreden zaviralec renina pri človeku.

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi učinkovinami, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje delovanja renina v plazmi, zdravljenje z aliskirenom zniža delovanje renina v plazmi pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen učinka na delovanje renina v plazmi zaenkrat ni znan.

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju aliskirena 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah). Pri odmerku 300 mg je bilo povprečno razmerje med najvišjimi in najnižjimi vrednostmi fluktuacije pri odzivu diastoličnega tlaka do 98 %. Po dveh tednih so opazili izraženost 85 do 90 % največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju (12 mesecev) in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti.

Na voljo so podatki študij kombiniranega zdravljenja, v katerih so aliskiren dodali zdravljenju z diuretikom hidroklorotiazidom, z zaviralcem kalcijevih kanalčkov amlodipinom in z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta atenololom. Navedene kombinacije so bile učinkovite in so jih bolniki dobro prenašali.

V 9-mesečni študiji, s katero so želeli dokazati, da aliskiren ni slabši kot ramipril, so pri 901 starejšem bolniku (≥ 65 let) z esencialno sistolično hipertenzijo primerjali učinkovitost in varnost zdravljenja na osnovi aliskirena in zdravljenja na osnovi ramiprila. Bolnikom so 36 tednov dajali aliskiren v odmerku 150 mg ali 300 mg na dan oziroma ramipril v odmerku 5 mg ali 10 mg na dan z možnostjo dodajanja hidroklorotiazida (v odmerku 12,5 mg ali 25 mg) od 12. tedna dalje in amlodipina (v odmerku 5 mg ali 10 mg) od 22. tedna dalje. V 12-tedenskem obdobju monoterapije z aliskirenom je prišlo do znižanja sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 14,0/5,1 mmHg v primerjavi z znižanjem za 11,6/3,6 mmHg pri uporabi ramiprila, skladno s tem, da aliskiren ni slabši v primerjavi z ramiprilom pri izbranem odmerjanju. Razlike v vrednostih sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka so bile statistično značilne. Prenašanje zdravila je bilo v obeh terapevtskih krakih primerljivo, vendar so o kašlju bolj pogosto poročali pri shemi z ramiprilom kot pri shemi z aliskirenom (14,2 % v primerjavi s 4,4 %), medtem ko je bila diareja bolj pogosta pri shemi z aliskirenom kot pri shemi z ramiprilom (6,6 % v primerjavi s 5,0 %).

V 8-tedenski študiji je pri 754 hipertenzivnih starejših (≥ 65 let) in zelo starih ($30\% \geq 75$ let) bolnikih aliskiren v odmerkih 75 mg, 150 mg in 300 mg znižal krvni tlak (sistolični in diastolični) statistično značilno bolj kot placebo. Z odmerkom 300 mg aliskirena v primerjavi s 150 mg aliskirena niso ugotovili dodatnega učinka na znižanje krvnega tlaka. Tako starejši kot zelo stari bolniki so vse tri odmerke dobro prenašali.

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščne vrednosti, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede delovanja renina v plazmi.

V 36-tedenski študiji pri 820 bolnikih z ishemično disfunkcijo levega prekata niso ugotovili sprememb prekatnega remodeliranja (ocenjenega s končnim sistoličnim volumnom v levem prekatu) z aliskirenom v primerjavi s placebom, dodanima osnovnemu zdravljenju.

Kombinirani deleži kardiovaskularnih smrti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovnih srčnih infarktov, možganskih kapi in reanimiranih primerov nenadne smrti so bili v skupini z aliskirenom podobni kot v skupini s placebom. Vendar je bil med bolniki, ki so prejeli aliskiren, delež hiperkaliemije, hipotenzije in motenega delovanja ledvic značilno večji kot v skupini, ki je prejela placebo.

Koristne učinke aliskirena za srčnožilni sistem in/ali ledvice so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim, randomiziranim preskušanjem, ki je vključevalo 8.606 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično boleznijo ledvic (dokazano s protemurijo in/ali s $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ter s sočasno srčnožilno boleznijo ali brez nje. Večina bolnikov je imela ob izhodišču urejen krvni tlak. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz srčnožilnih in ledvičnih zapletov.

V tej študiji so primerjali aliskiren 300 mg s placebom, pri čemer so enega ali drugega dodajali standardnemu zdravljenju, ki je vključevalo bodisi zaviralec encima angiotenzinske konvertaze ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev. Študijo so predčasno zaključili, ker ni kazalo, da bi aliskiren preiskovancem lahko koristil. Predčasni rezultati študije so pokazali, da je pri primarnem cilju opazovanja razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) 1,09 v prid placeba (s 95-odstotnim intervalom zaupanja 0,97, 1,22 in z dvosmerno vrednostjo $p=0,17$). Poleg tega so pri uporabi aliskirena v primerjavi s placebom opazali povečano pogostnost resnih neželenih izidov, in sicer zapletov na ledvicah (4,7 % v primerjavi s 3,3 %), hiperkaliemije (36,9 % v primerjavi s 27,1 %), hipotenzije (18,4 % v primerjavi s 14,6 %) in možganske kapi (2,7 % v primerjavi z 2,0 %). Pojavnost možganske kapi (brez smrtnega izida) je povečana pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da tekmujejo za vezavno mesto za Cl⁻ ione na skupnem prenašalcu Na⁺ in Cl⁻ ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Aliskiren/hidroklorotiazid

V kliničnih preskušanjih je več kot 3.900 hipertenzivnih bolnikov prejelo zdravilo Sprimeo HCT enkrat dnevno.

Pri hipertenzivnih bolnikih je jemanje zdravila Sprimeo HCT enkrat dnevno omogočilo od odmerka odvisno znižanje tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka in znižanje ohranilo ves čas 24-urnega odmernega intervala. Antihipertenzivno delovanje se večinoma pokaže v prvem tednu, največji učinek pa doseže v 4 tednih. Med dolgotrajnim zdravljenjem se je učinek zniževanja krvnega tlaka ohranil in ni bil odvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Antihipertenzivno delovanje enkratnega odmerka kombinacije zdravil je trajalo 24 ur.

Po prenehanju zdravljenja z aliskirenom (z dodanim hidroklorotiazidom ali brez njega) se je krvni tlak (v 3-4 tednih) postopoma vrnil na izhodiščne vrednosti, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek.

Zdravilo Sprimeo HCT so proučevali v preskušanju, kontroliranem s placebom; v katerem je bilo vključenih 2.762 hipertenzivnih bolnikov z diastoličnim krvnim tlakom ≥ 95 mmHg in < 110 mmHg (povprečna izhodiščna vrednost krvnega tlaka je bila 153,6/99,2 mmHg). V tej študiji je zdravilo Sprimeo HCT v odmerkih od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg povzročilo od odmerka odvisno znižanje krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega) od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg glede na odmere, v primerjavi z znižanjem za 7,5/6,9 mmHg pri uporabi placeba. Poleg tega je bil največji obseg znižanja krvnega tlaka pri uporabi navedenih odmerkov kombinacije statistično večji kot pri uporabi ustreznih odmerkov aliskirena ali hidroklorotiazida samostojno. Uporaba kombinacije aliskirena in hidroklorotiazida je nevtralizirala reaktivno zvišanje delovanja renina v plazmi, ki ga sicer povzroča hidroklorotiazid.

Pri uporabi zdravila brez predhodnega stopnjevanja odmerkov z monoterapije se je pri hipertenzivnih bolnikih z izrazito zvišanim krvnim tlakom (s sistoličnim krvnim tlakom ≥ 160 mmHg in/ali z diastoličnim krvnim tlakom ≥ 100 mmHg) pokazalo, da je zdravilo Sprimeo HCT v odmerkih od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg pri statistično značilno večjem deležu bolnikov uravnilo sistolični/diastolični krvni tlak ($< 140/90$ mmHg) v primerjavi z uporabo posameznih monoterapij. V tej populaciji je zdravilo Sprimeo HCT v odmerkih od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg povzročilo od odmerka odvisno znižanje krvnega tlaka od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, kar je bilo statistično značilno boljše kot pri uporabi posameznih monoterapij. Varnost kombiniranega zdravila je bila podobna kot pri uporabi posameznih monoterapij ne glede na izraženost hipertenzije ali na prisotnost ali odsotnost kardiovaskularnih tveganj. Pri uporabi kombiniranega zdravila je do hipotenzije in z njo povezanih dogodkov prišlo le občasno, pri tem ni prišlo do povečane incidence pri starejših bolnikih.

V študiji z 880 randomiziranimi bolniki, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje s 300 mg aliskirena, je uporaba kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida 300 mg/25 mg znižala sistolični/diastolični krvni tlak za 15,8/11,0 mmHg, kar je statistično značilno več kot pri uporabi 300 mg aliskirena v monoterapiji. V študiji s 722 randomiziranimi bolniki, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje s 25 mg hidroklorotiazida, je uporaba kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida 300 mg/25 mg znižala sistolični/diastolični krvni tlak za 16,78/10,7 mmHg, kar je statistično značilno več kot pri uporabi 25 mg hidroklorotiazida v monoterapiji.

V drugem kliničnem preskušanju so učinkovitost in varnost zdravila Sprimeo HCT ocenjevali tudi pri 489 debelih hipertenzivnih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje s 25 mg hidroklorotiazida (s sistoličnim/diastoličnim krvnim tlakom ob izhodišču 149,4/96,8 mmHg). V tej populaciji, katere zdravljenje je zelo zahtevno, je zdravilo Sprimeo HCT znižalo krvni tlak (sistolični/diastolični) za 15,8/11,9 mmHg v primerjavi z znižanjem za 15,4/11,3 mmHg pri uporabi irbesartana/hidroklorotiazida, za 13,6/10,3 mmHg pri uporabi amlodipina/hidroklorotiazida in za 8,6/7,9 mmHg pri uporabi hidroklorotiazida v monoterapiji, pri čemer je bila varnost zdravila Sprimeo HCT podobna kot pri uporabi hidroklorotiazida v monoterapiji.

V študiji s 183 randomiziranimi bolniki s hudo hipertenzijo (s povprečnim diastoličnim krvnim tlakom v sedečem položaju ≥ 105 in < 120 mmHg) se je pokazalo, da je shema zdravljenja z aliskirenom in neobveznim dodajanjem 25 mg hidroklorotiazida varno in učinkovito znižala krvni tlak.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Aliskiren

Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1-3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2-3 %. Obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo C_{\max} za 85 % in AUC za 70 %. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47-51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

Presnova in izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34-41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (po peroralnem radioaktivnem odmerku je mogoče iz blata presteči 91 % odmerka). Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4. Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

Linearnost

Izpostavljenost aliskirenu je naraščala nekoliko bolj kot sorazmerno z višanjem odmerka. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje C_{\max} . Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od sorazmernosti z višino odmerka, še niso pojasnili. Možen mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra (T_{\max} približno 2 uri). Zvečanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju.

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumske proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Presnova in izločanje

Hidroklorotiazid se pretežno izloča v nespremenjeni obliki. V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Aliskiren/hidroklorotiazid

Po zaužitju tablet Primeo HCT doseže aliskiren najvišjo koncentracijo v plazmi mediano v 1 uri, hidroklorotiazid pa v 2,5 urah.

Hitrost in obseg absorpcije zdravila Primeo HCT ustrezata biološki uporabnosti aliskirena in hidroklorotiazida pri uporabi posameznih monoterapij. Pri zdravilu Primeo HCT so opazili podoben vpliv hrane kot pri posameznih monoterapijah.

Posebne skupine bolnikov

Pokazalo se je, da je zdravilo Primeo HCT učinkovito antihipertenzivno zdravljenje za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

Farmakokinetične lastnosti aliskirena pri bolnikih z blago do zmerno hudo boleznijo jeter niso bistveno spremenjene, zato pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagajanje začetnega odmerka zdravila Primeo HCT ni potrebno. O bolnikih s hudo okvaro jeter, ki jemljejo zdravilo Primeo HCT, ni podatkov. Zdravilo Primeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC. Zdravilo Primeo HCT kontraindicirano pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Sočasna uporaba zdravila Primeo HCT in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Farmakokinetiko aliskirena so ocenjevali pri bolnikih, ki so imeli končno ledvično odpoved in so se zdravili s hemodializo. Pri odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg aliskirena so bile razlike v farmakokinetiki aliskirena zelo majhne (razlika vrednosti C_{max} je bila manj kot 1,2-kratna, povečanje vrednosti AUC pa največ 1,6-kratno) v primerjavi z ustreznimi zdravimi osebami. Časovni raspored dialize ni bistveno vplival na farmakokinetiko aliskirena pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Če bolnik s končno ledvično odpovedjo potrebuje zdravljenje z aliskirenom, ni potrebno prilagajati odmerjanja. Kljub temu pa uporaba aliskirena ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pri starejših bolnikih prilagajanje začetnega odmerka zdravila Primeo HCT ni potrebno. Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z mlajšimi zdravimi prostovoljci.

Za pediatrično populacijo ni na voljo nobenih farmakokinetičnih podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakološke študije varnosti aliskirena niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponovljenih odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo draženja ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena. V 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših niso zasledili karcinogenega potenciala. Pri podganah je pri odmerku 1.500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno. Aliskiren ni izražal niti mutagenega potenciala niti znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti. Pri podganah ni vplival na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej.

Predklinično testiranje, na podlagi katerega bi lahko uporabljali hidroklorotiazid pri ljudeh, je obsegalo teste genotoksičnosti *in vitro* in študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja in karcinogenosti pri glodalcih. O hidroklorotiazidu so na voljo obsežni klinični podatki, ki so navedeni v ustreznih poglavjih.

Rezultati, ki so jih opazili v dveh študijah toksičnosti, 2-tedenski in 13-tedenski, so se ujemali s predhodnimi rezultati, ki so jih opazili pri uporabi aliskirena ali hidroklorotiazida v monoterapiji. Novih ali nepričakovanih rezultatov, ki bi bili pomembni za uporabo pri ljudeh, niso opazili. V 13-tedenski študiji toksičnosti pri podganah so opazili povečano vakuolizacijo celic v glomerulozni coni nadledvične žleze in sicer so to opazili pri živalih, ki so prejemale hidroklorotiazid, ne pa pri tistih, ki so prejemale samo aliskiren ali placebo. Nič ne kaže, da bi do teh opažanj prihajalo pogosteje pri uporabi kombinacije aliskiren/hidroklorotiazid, saj je bil pojav pri vseh živalih le minimalno izražen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
krospovidon
laktoza monohidrat
pšenični škrob
povidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
smukec

Obloga:

smukec
hipromeloza
makrogol
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnjini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PA/Alu/PVC - aluminija:

Posamična pakiranja vsebujejo po 7, 14, 28, 30, 50 ali 56 tablet.

Skupna pakiranja vsebujejo po 90, 98 ali 280 tablet.

Pretisni omoti iz PVC/poliklorotrifluoretilena (PCTFE) - aluminija:

Posamična pakiranja vsebujejo po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ali 98 tablet.

Posamična pakiranja (perforirani pretisni omoti za posamične odmerke) vsebujejo 56 x 1 tableto.

Skupna pakiranja vsebujejo po 280 tablet.

Skupna pakiranja (perforirani pretisni omoti za posamične odmerke) vsebujejo 98 x 1 tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/001-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

23.06.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

1. IME ZDRAVILA

Spimeo HCT 150 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi: Ena tableta vsebuje 50 mg laktoze monohidrata in 49 mg pšeničnega škroba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bledo rumena, bikonveksna ovalna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "CLL" na eni strani in "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Zdravilo Spimeo HCT je indicirano za bolnike, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, če uporabljajo samo aliskiren ali samo hidroklorotiazid.

Zdravilo Spimeo HCT je kot nadomestno zdravljenje indicirano za bolnike, katerih krvni tlak je ustrezno urejen s sočasno uporabo aliskirena in hidroklorotiazida v odmerkih, ki so enaki kot v kombiniranem zdravilu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek zdravila Spimeo HCT je ena tableta na dan. Zdravilo Spimeo HCT je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Spimeo HCT se ne sme jemati skupaj z grenivkinim sokom.

Antihipertenzivni učinek se večinoma pokaže v 1 tednu, največji učinek pa je večinoma mogoče opaziti v 4 tednih.

Odmerjanje pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z uporabo monoterapije z aliskirenom ali s hidroklorotiazidom

Pred prehodom na že pripravljeno kombinacijo zdravila je lahko priporočeno ločeno titriranje odmerkov vsake od posameznih sestavin. Kadar je to klinično primerno, velja razmisliti tudi o neposrednem prehodu z monoterapije na že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Zdravilo Spimeo HCT 150 mg/25 mg je mogoče uporabljati pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, če uporabljajo samo aliskiren v odmerku 150 mg ali samo hidroklorotiazid v odmerku 25 mg ali če uporabljajo zdravilo Spimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Če po 2-4 tednih zdravljenja krvni tlak še vedno ni urejen, je odmerek mogoče zvišati do največ 300 mg/25 mg zdravila Sprimeo HCT dnevno. Odmerek je treba prilagajati posameznemu bolniku glede na njegov klinični odziv.

Odmerjanje pri nadaljevalnem zdravljenju

Bolniki, ki jemljejo aliskiren in hidroklorotiazid v ločenih tabletah, lahko zaradi prikladnosti preidejo na uporabo že pripravljene kombinacije zdravila Sprimeo HCT, ki vsebuje enake odmerke sestavin.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Sprimeo HCT kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic Sprimeo(s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Sočasna uporaba zdravila Sprimeo HCT in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze (ACE) je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Sprimeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Priporočeni začetni odmerek aliskirena pri starejših bolnikih je 150 mg. Pri večini starejših bolnikov po povečanju odmerka na 300 mg ni opaznega klinično pomembnega dodatnega znižanja krvnega tlaka.

Pediatrični bolniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Sprimeo HCT pri otrocih in mladostnikih pod 18 let ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilne učinkovine ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1) ali za druge sulfonamidne snovi;
- anamneza angioedema zaradi aliskirena;
- dedni ali idiopatski angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6);
- anurija;
- huda okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m²);
- refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalcemija in simptomatska hiperurikemija;
- huda okvara jeter;
- sočasna uporaba aliskirena s ciklosporinom in itrakonazolom, ki sta zelo močna zaviralca P-glikoproteina (P-gp), in drugih močnih zaviralcev P-gp (na primer kinidina) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5);
- pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Pri dovzetnejših osebah so poročali o hipotenziji, sinkopi, možganski kapi, hiperkaliemiji in spremembah ledvične funkcije (vključno z akutno odpovedjo ledvic), zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (glejte poglavje 5.1). Iz tega razloga dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron s kombinirano uporabo aliskirena z zaviralcem ACE ali z zaviralcem angiotenzinskih receptorjev II ni priporočeno.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Srčno popuščanje

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih z resnim kongestivnim srčnim popuščanjem (funkcijskih razredov III-IV po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (New York Heart Association (NYHA))). Pri bolnikih s popuščanjem srca je treba zaradi omejenega obsega podatkov o klinični učinkovitosti in varnosti zdravilo Sprimeo HCT uporabljati previdno.

Angioedem

Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, opisovali angioedem oziroma simptome, ki kažejo na angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika).

Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev) (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so že imeli angioedem, je lahko tveganje za angioedem med zdravljenjem z aliskirenom povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pri predpisovanju aliskirena bolnikom, ki so že imeli angioedem, je zato potrebna previdnost. Poleg tega je treba take bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8), zlasti na začetku zdravljenja.

Če pride do angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Sprimeo HCT takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljeni. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

Bolniki s primanjkljajem natrija in/ali volumna telesnih tekočin

Pri bolnikih s primanjkljajem natrija in/ali hipovolemijo, na primer pri bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov, se lahko po uvedbi zdravljenja z zdravilom Sprimeo HCT pojavi simptomatska hipotenzija. Zdravilo Sprimeo HCT se sme uporabiti šele po ureditvi morebitnega že prisotnega primanjkljaja natrija in/ali hipovolemije.

Sprimeo

Elektrolitsko neravnovesje

Zdravljenje z zdravilom Sprimeo HCT je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerrenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Sprimeo HCT prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno. Čeprav pri uporabi tiazidnih diuretikov lahko pride do hipokaliemije, lahko sočasna uporaba aliskirena zmanjša hipokaliemijo, ki jo sicer povzročajo diuretiki. Tveganje za hipokaliemijo je večje pri bolnikih s cirozo jeter, pri bolnikih, pri katerih pride do obilnega izločanja urina, pri bolnikih, ki ne zaužijejo dovolj elektrolitov, in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kortikosteroide ali kortikotropin (ACTH) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Nasprotno pa v okviru izkušenj z aliskirenom po prihodu zdravila na trg so opazili zvišanje koncentracije kalija v serumu, ki jo je morda sprožila sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, ali nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkalozna ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Sprimeo HCT razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Ni dokazov, da bi zdravilo Sprimeo HCT zmanjševalo ali preprečevalo hiponatriemijo, ki jo sicer povzročajo diuretiki. Pomanjkanje kloridov je večinoma blago in zaradi njega običajno ni potrebno zdravljenje.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Sprimeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Sprimeo HCT prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Okvara ledvic in presaditev ledvice

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Sprimeo HCT, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu, vključno s koncentracijami kalija, kreatinina in sečne kisline. Sprimeo Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in pri bolnikih z anurijo je uporaba zdravila Sprimeo HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ni treba prilagajati odmerkov. Sprimeo

Izkušenj z uporabo zdravila Sprimeo HCT pri bolnikih, ki so jim pred kratkim presadili ledvico, ni.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, je potreba previdnost pri uporabi aliskirena pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezen srca, jeter, sladkorna bolezen ali bolezen ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana. Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Okvara jeter

Pri bolnikih z moteno funkcijo jeter ali s progresivno boleznijo jeter je treba tiazide uporabljati previdno, saj že pri majhnih spremembah ravnovesja tekočin in elektrolitov lahko pride do jetrne kome. Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter ni treba prilagajati začetnega odmerka. O uporabi zdravila Sprimeo HCT pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni podatkov. Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Sprimeo HCT kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pri bolnikih z okvaro jeter ni kliničnih izkušenj z zdravilom Sprimeo HCT.

Zmerni zaviralci P-gp

Sočasna uporaba 300 mg aliskirena in 200 mg ketokonazola ali 240 mg verapamila je povzročila 76-odstotno oziroma 97-odstotno zvečanje AUC aliskirena v plazmi. Zato je pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci P-gp, kot sta ketokonazol in verapamil, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke ter obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Stenoza ledvične arterije in renovaskularna hipertenzija

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi zdravila Sprimeo HCT ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pa tako kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

Sistemski eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemski eritematozni lupus.

Metabolični in endokrini učinki

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Včasih je bolnikom s sladkorno boleznijo treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil. SprimeoPri bolnikih s sladkorno boleznijo je sočasna uporaba zdravila Sprimeo HCT in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Sprimeo HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Sprimeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Sprimeo HCT prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Sprimeo HCT pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitev zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitreje prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

Splošno

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Sprimeo HCT prekiniti.

Tako kot pri uporabi kateregakoli antihipertenzivnega zdravila lahko prekomerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Pri bolnikih lahko pride do preobčutljivostnih reakcij na hidroklorotiazid, vendar je verjetnost večja pri bolnikih z alergijo in astmo.

Pomožne snovi

Zdravilo Sprimeo HCT vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Sprimeo HCT vsebuje pšenični škrob. Primerno je za ljudi s celiakijo. Pacienti z alergijo na pšenico (ki je drugačna od celiakije) ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Informacije o interakcijah zdravila Sprimeo HCT

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu: Izgubljanje kalija zaradi hidroklorotiazida je omejeno zaradi delovanja aliskirena, ki varčuje s kalijem. Vendar je mogoče pričakovati, da bo uporaba drugih zdravil, ki povzročajo izgubljanje kalija in hipokaliemijo (na primer diuretikov, ki spodbujajo izločanje kalija, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline), še stopnjevala učinek hidroklorotiazida na kalij. V nasprotju pa sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Zdravila, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu: Pri uporabi zdravila Sprimeo HCT skupaj z zdravili, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu (na primer z glikozidi digitalisa in antiaritmiki), je priporočeno periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino in neselektivnimi NSAIDs: Tako kot druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Nesteroidna protivnetna zdravila lahko oslabijo diuretično in antihipertenzivno delovanje hidroklorotiazida.

Sočasna uporaba aliskirena in hidroklorotiazida z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi zdravila Sprimeo HCT z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

Druga antihipertenzivna zdravila: Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil lahko okrepi antihipertenzivno delovanje zdravila Sprimeo HCT.

Druge informacije o medsebojnem delovanju zdravil z aliskirenom

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah aliskirena, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, fenofibrat, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat, digoksin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih klinično pomembnih interakcij. Zato ni treba prilagajati odmerkov aliskirena oziroma navedenih sočasno uporabljenih zdravil.

Medsebojno delovanje s P-glikoproteinom: V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem. V klinični študiji je rifampicin, ki je induktor P-gp, zmanjšal biološko uporabnost aliskirena za približno 50 %. Drugi induktorji P-gp (šentjanževka) bi lahko zmanjšali biološko uporabnost aliskirena. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp tudi uravnava privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerje koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

Močni zaviralci P-gp: V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša C_{max} aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat, AUC pa približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri večjih odmerkih aliskirena. Pri zdravih osebah itrakonazol (100 mg) zviša AUC in C_{max} aliskirena (150 mg) za 6,5-krat oziroma 5,8-krat. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev P-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zmerni zaviralci P-gp: Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) ali verapamila (240 mg) in aliskirena (300 mg) je povzročila zvečanje AUC aliskirena za 76 % oziroma 97 %. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v prisotnosti ketokonazola ali verapamila se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom, z verapamilom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (klaritromicinom, telitromicinom, eritromicinom, amiodaronom).

Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp: Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in C_{max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %.

Zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov: Rezultati predkliničnih raziskav kažejo, da bi bil aliskiren lahko substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov, zato pri sočasni uporabi obstaja možnost medsebojnega delovanja med zaviralci transportnih polipeptidnega prenašalca organskih anionov in aliskirenom (glejte medsebojno delovanje z grenivkinim sokom).

Grenivkin sok: Uživanje grenivkinega soka z aliskirenom je zmanjšalo AUC in znižalo C_{max} aliskirena. Sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 61 %, sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 300 mg pa je zmanjšala AUC aliskirena za 38 %. Do navedenega zmanjšanja AUC verjetno pride zato, ker grenivkin sok v gastrointestinalnem traktu zavira privzem aliskirena preko polipeptidnega prenašalca organskih anionov. Ker bi torej lahko prišlo do zmanjšanja terapevtskega učinka, se grenivkinega soka ne sme uživati skupaj z zdravilom Sprimeo HCT.

Furosemid: Pri sočasni uporabi aliskirena s furosemidom se je AUC furosemida znižala za 28 %, C_{max} furosemida pa za 49 %. Zato je pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom priporočljivo spremljanje učinkov, da ne bi uporabljali premajhnih odmerkov v stanjih volumnske preobremenitve.

Varfarin: Učinkov aliskirena na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

Medsebojno delovanje s hrano: Pokazalo se je, da obroki z veliko vsebnostjo maščob bistveno zmanjšajo absorpcijo aliskirena.

Druge informacije o medsebojnem delovanju zdravil s hidroklorotiazidom

Naslednja zdravila lahko pri sočasni uporabi medsebojno delujejo s tiazidnimi diuretiki:

Litij: Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato zaradi hidroklorotiazida lahko pride do večjega tveganja za toksičnost litija. Sočasna uporaba litija in hidroklorotiazida ni priporočena. Če se izkaže, da je uporaba navedene kombinacije nujna, je v času sočasne uporabe priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes: Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo *torsades de pointes*, zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu: Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.

Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin): Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.

Digoksin ali ostali digitalisovi glikozidi: Lahko pride do pojava s tiazidi inducirane hipokaliemije ali hipomagneziemije - neželenih učinkov, ki povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis.

Vitamin D in kalcijeve soli: Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

Antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki): Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerek antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4). Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid: Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

Zdravila za zdravljenje protina: Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Antiholinergične zdravilne učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca: Antiholinergične zdravilne učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.

Amantadin: Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.

Ionske izmenjevalne smole: Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.

Citotoksične zdravilne učinkovine: Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravilnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.

Nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic: Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek relaksantov skeletnih mišic, kot so derivati kurara.

Alkohol, barbiturati ali narkotiki: Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.

Metildopa: Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.

Jodirana kontrastna sredstva: Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Aliskiren ni bil teratogen pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so pri uporabi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povezovali s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri gestacijskem edemu, gestacijski hipertenziji ali preeklampsiji zaradi tveganja za zmanjšanje volumna plazme in placentalne hipoperfuzije, pri čemer ni pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri esencialni hipertenziji pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

S to kombinacijo niso opravili posebnih kliničnih študij, zato zdravilo Sprimeo HCT ne smete uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti oziroma pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, poleg tega je kontraindiciran v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Pred načrtovanjem nosečnosti je treba preiti na ustrezno alternativno zdravljenje. V primeru, da se med zdravljenjem z zdravilom Sprimeo HCT izkaže, da je ženska noseča, je treba zdravljenje čimprej prekiniti.

Dojenje

SprimeoNi znano, ali se aliskiren izloča v materino mleko pri človeku. Aliskiren se je izločal v mleko doječih podgan.

Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka.

Uporaba zdravila Sprimeo HCT med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Sprimeo HCT v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Ni verjetno, da bi zdravilo Sprimeo HCT vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa je treba upoštevati, da lahko med jemanjem antihipertenzivnih zdravil občasno pride do omotičnosti ali dremavosti.

4.8 Neželeni učinki

Kombinacija aliskiren/hidroklorotiazid

Varnost zdravila Sprimeo HCT so ocenjevali v 9 kliničnih preskušanjih z več kot 3.900 bolniki, med katerimi je bilo več kot 700 bolnikov zdravljenih več kot 6 mesecev, 190 pa več kot 1 leto. Incidenca neželenih učinkov ni kazala nobene povezave s spolom, starostjo, z indeksom telesne mase ter z rasno ali etnično pripadnostjo. Pri zdravljenju z zdravilom Sprimeo HCT v odmerkih do 300 mg/25 mg je bila incidenca vseh neželenih učinkov skupaj podobna kot pri placebo. Neželeni učinki so bili na splošno blagi in prehodnega značaja. Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje le redko potrebno prekiniti. Najpogostejši neželeni učinek zdravila Sprimeo HCT je bila driska. Neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri uporabi ene od posameznih učinkovin zdravila Sprimeo HCT (aliskiren in hidroklortiazid), so našteti v ustreznih odstavkih za posamezno učinkovino in se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Sprimeo HCT.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni prebavil
pogosti: driska

Driska: Driska je od odmerka odvisen neželeni učinek aliskirena. V kontroliranih preskušanjih je bila incidenca driske pri uporabi zdravila Sprimeo HCT 1,3 % v primerjavi z 1,4 % pri uporabi samo aliskirena oziroma z 1,9 % pri uporabi samo hidroklorotiazida.

Kalij v serumu: V velikih kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebo, sta bila nasprotujoča si učinka aliskirena (150 mg ali 300 mg) in hidroklorotiazida (12,5 mg ali 25 mg) na kalij v serumu približno v ravnovesju pri mnogih bolnikih, pri drugih pa lahko prevlada en od obeh učinkov. Pri bolnikih s tveganjem je za odkrivanje morebitnega elektrolitskega neravnovesja priporočeno periodično določanje koncentracije kalija v serumu v ustreznih intervalih (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Drugi podatki o posameznih sestavinah

Pri uporabi zdravila Sprimeo HCT lahko pride do drugih neželenih učinkov, ki so jih prej opisali pri uporabi katere od posameznih sestavin, tudi če jih v kliničnih preskušanjih niso opazili.

Aliskiren

Pri zdravljenju z aliskirenom v odmerkih do 300 mg je bila incidenca vseh neželenih učinkov skupaj podobna kot pri placebo. Neželeni učinki so bili na splošno blagi in prehodnega značaja. Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje le redko potrebno prekiniti. Najpogostejši neželeni učinek zdravila je bila driska.

V spodnji preglednici so prikazani znani neželeni učinki aliskirena po enakem dogovoru, kot je zgoraj opisan za že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Bolezni živčevja	
pogosti:	omotičnost
Žilne bolezni	
občasni:	hipotenzija
Bolezni prebavil	
pogosti:	driska
Bolezni imunskega sistema	
redki:	preobčutljivostne reakcije
Bolezni kože in podkožja	
občasni:	izpuščaj, hude kožne neželene reakcije (angl. severe cutaneous adverse reactions (SCAR)), vključno s toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijami ustne sluznice
redki:	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti:	artralgija
Bolezni sečil	
občasni:	akutna ledvična odpoved, okvara ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni:	periferni edemi
Preiskave	
pogosti:	hiperkaliemija
redki:	znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita
redki:	zvišana vrednost kreatinina v krvi

Med zdravljenjem z aliskirenom je prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij. V kontroliranih kliničnih preskušanih je med zdravljenjem z aliskirenom redko prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij in sicer s pogostostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebo ali primerjalnimi zdravili.

Primere angioedema oziroma simptome, ki kažejo na angioedem, (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika) so opisovali tudi na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg. Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II).

Preobčutljivostne reakcije so opisovali tudi na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg.

V primeru znakov, ki bi nakazovali preobčutljivostno reakcijo/angioedem (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, izpuščaj, srbenje, koprivnico ali otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika, omotico), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so poročali o artralgiji. V nekaterih primerih se je artralgija pojavila v sklopu preobčutljivostne reakcije.

Hemoglobin in hematokrit: Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih učinkovinah, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) in zaviralci angiotenzinskih receptorjev II.

Kalij v serumu: Pri uporabi aliskirena so opažali zvišanje vrednosti kalija v serumu, ki ga lahko sproži sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS ali uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično disfunkcijo in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o perifernih edemih, zvišanju vrednosti kreatinina v krvi in o hudih kožnih neželenih reakcijah (angl. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), vključno s toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijami ustne sluznice.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid intenzivno predpisujejo že mnogo let, pogosto v precej višjih odmerkih, kot je prisoten v zdravilu Sprimeo HCT. Pri bolnikih, ki so se zdravili samostojno z tiazidnimi diuretiki, vključno z hidroklorotiazidom, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki:	trombocitopenija, včasih s purpuro
zelo redki:	agranulocitoza, depresija kostnega mozga, hemolitična anemija, levkopenija
neznana:	aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki:	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti:	hipokalemija
pogosti:	hiperurikemija, hipomagneziemija, hiponatriemija
redki:	hiperkalcemija, hiperglikemija, poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
zelo redki:	hipokloremična alkalozna
Psihiatrične motnje	
redki:	depresija, nespečnost/motnje spanja
Bolezni živcevja	
redki:	omotičnost, glavobol, parestezija
Očesne bolezni	
redki:	okvara vida
neznana:	akutni glavkom zaprtega zakotja
Srčne bolezni	
redki:	srčne aritmije
Žilne bolezni	
pogosti:	ortostatska hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo redki:	dihalna stiska (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
Bolezni prebavil	
pogosti:	zmanjšan apetit, blaga navzea in bruhanje
redki:	bolečine v trebuhu, obstipacija, diareja
zelo redki:	vnetje trebušne slinavke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
redki:	intrahepatična holestaza, ikterus
Bolezni kože in podkožja	
pogosti:	urtikarija in druge oblike izpuščaja
redki:	fotosenzitivne reakcije
zelo redki:	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza
neznana:	multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana:	krči v mišicah
Bolezni sečil	
neznana:	motnja delovanja ledvic, akutna odpoved ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosta:	impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
neznana:	Astenija, zvišana telesna temperatura
Preiskave	
zelo pogosti:	zvišane vrednosti holesterola in trigliceridov
redki:	glikozurija

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Sprimeo HCT ni na voljo nobenih podatkov. Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja bi bila glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija.

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo, hipokloremijo, hiponatriemijo) in z dehidracijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo glikozidov digitalisa ali določenih antiaritmičnih zdravil. Če pride do simptomatske hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje.

V študiji, ki so jo izvajali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo, je bil dializni očistek aliskirena nizek (< 2 % peroralnega očistka). Dializa torej ne zadošča za odpravljanje prevelike izpostavljenosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kombinacije zaviralca renina (aliskirena) z diuretiki (s hidroklorotiazidom), oznaka ATC: C09XA52

Zdravilo Sprimeo HCT združuje dve antihipertenzivni sestavini za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: aliskiren sodi v skupino neposrednih zaviralcev renina, hidroklorotiazid pa v skupino tiazidnih diuretikov. Kombinacija teh dveh snovi s komplementarnimi mehanizmi delovanja omogoča aditiven antihipertenzivni učinek, ki zniža krvni tlak v večji meri kot vsaka od posameznih sestavin samostojno.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden močan in selektiven neposreden zaviralec renina pri človeku.

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi učinkovinami, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje delovanja renina v plazmi, zdravljenje z aliskirenom zniža delovanje renina v plazmi pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen učinka na delovanje renina v plazmi zaenkrat ni znan.

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju aliskirena 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah). Pri odmerku 300 mg je bilo povprečno razmerje med najvišjimi in najnižjimi vrednostmi fluktuacije pri odzivu diastoličnega tlaka do 98 %. Po dveh tednih so opazili izraženost 85 do 90 % največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju (12 mesecev) in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti.

Na voljo so podatki študij kombiniranega zdravljenja, v katerih so aliskiren dodali zdravljenju z diuretikom hidroklorotiazidom, z zaviralcem kalcijevih kanalčkov amlodipinom in z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta atenololom. Navedene kombinacije so bile učinkovite in so jih bolniki dobro prenašali.

V 9-mesečni študiji, s katero so želeli dokazati, da aliskiren ni slabši kot ramipril, so pri 901 starejšem bolniku (≥ 65 let) z esencialno sistolično hipertenzijo primerjali učinkovitost in varnost zdravljenja na osnovi aliskirena in zdravljenja na osnovi ramiprila. Bolnikom so 36 tednov dajali aliskiren v odmerku 150 mg ali 300 mg na dan oziroma ramipril v odmerku 5 mg ali 10 mg na dan z možnostjo dodajanja hidroklorotiazida (v odmerku 12,5 mg ali 25 mg) od 12. tedna dalje in amlodipina (v odmerku 5 mg ali 10 mg) od 22. tedna dalje. V 12-tedenskem obdobju monoterapije z aliskirenom je prišlo do znižanja sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 14,0/5,1 mmHg v primerjavi z znižanjem za 11,6/3,6 mmHg pri uporabi ramiprila, skladno s tem, da aliskiren ni slabši v primerjavi z ramiprilom pri izbranem odmerjanju. Razlike v vrednostih sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka so bile statistično značilne. Prenašanje zdravila je bilo v obeh terapevtskih krakih primerljivo, vendar so o kašlju bolj pogosto poročali pri shemi z ramiprilom kot pri shemi z aliskirenom (14,2 % v primerjavi s 4,4 %), medtem ko je bila diareja bolj pogosta pri shemi z aliskirenom kot pri shemi z ramiprilom (6,6 % v primerjavi s 5,0 %).

V 8-tedenski študiji je pri 754 hipertenzivnih starejših (≥ 65 let) in zelo starih ($30\% \geq 75$ let) bolnikih aliskiren v odmerkih 75 mg, 150 mg in 300 mg znižal krvni tlak (sistolični in diastolični) statistično značilno bolj kot placebo. Z odmerkom 300 mg aliskirena v primerjavi s 150 mg aliskirena niso ugotovili dodatnega učinka na znižanje krvnega tlaka. Tako starejši kot zelo stari bolniki so vse tri odmerke dobro prenašali.

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščne vrednosti, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede delovanja renina v plazmi.

V 36-tedenski študiji pri 820 bolnikih z ishemično disfunkcijo levega prekata niso ugotovili sprememb prekatnega remodeliranja (ocenjenega s končnim sistoličnim volumnom v levem prekatu) z aliskirenom v primerjavi s placebom, dodanima osnovnemu zdravljenju.

Kombinirani deleži kardiovaskularnih smrti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovnih srčnih infarktov, možganskih kapi in reanimiranih primerov nenadne smrti so bili v skupini z aliskirenom podobni kot v skupini s placebom. Vendar je bil med bolniki, ki so prejeli aliskiren, delež hiperkaliemije, hipotenzije in motenega delovanja ledvic značilno večji kot v skupini, ki je prejela placebo.

Koristne učinke aliskirena za srčnožilni sistem in/ali ledvice so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim, randomiziranim preskušanjem, ki je vključevalo 8.606 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično boleznijo ledvic (dokazano s protemurijo in/ali s $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ter s sočasno srčnožilno boleznijo ali brez nje. Večina bolnikov je imela ob izhodišču urejen krvni tlak. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz srčnožilnih in ledvičnih zapletov.

V tej študiji so primerjali aliskiren 300 mg s placebom, pri čemer so enega ali drugega dodajali standardnemu zdravljenju, ki je vključevalo bodisi zaviralec encima angiotenzinske konvertaze ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev. Študijo so predčasno zaključili, ker ni kazalo, da bi aliskiren preiskovancem lahko koristil. Predčasni rezultati študije so pokazali, da je pri primarnem cilju opazovanja razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) 1,09 v prid placeba (s 95-odstotnim intervalom zaupanja 0,97, 1,22 in z dvosmerno vrednostjo $p=0,17$). Poleg tega so pri uporabi aliskirena v primerjavi s placebom opazali povečano pogostnost resnih neželenih izidov, in sicer zapletov na ledvicah (4,7 % v primerjavi s 3,3 %), hiperkaliemije (36,9 % v primerjavi s 27,1 %), hipotenzije (18,4 % v primerjavi s 14,6 %) in možganske kapi (2,7 % v primerjavi z 2,0 %). Pojavnost možganske kapi (brez smrtnega izida) je povečana pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da tekmujejo za vezavno mesto za Cl⁻ ione na skupnem prenašalcu Na⁺ in Cl⁻ ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Aliskiren/hidroklorotiazid

V kliničnih preskušanjih je več kot 3.900 hipertenzivnih bolnikov prejelo zdravilo Sprimeo HCT enkrat dnevno.

Pri hipertenzivnih bolnikih je jemanje zdravila Sprimeo HCT enkrat dnevno omogočilo od odmerka odvisno znižanje tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka in znižanje ohranilo ves čas 24-urnega odmernega intervala. Antihipertenzivno delovanje se večinoma pokaže v prvem tednu, največji učinek pa doseže v 4 tednih. Med dolgotrajnim zdravljenjem se je učinek zniževanja krvnega tlaka ohranil in ni bil odvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Antihipertenzivno delovanje enkratnega odmerka kombinacije zdravil je trajalo 24 ur.

Po prenehanju zdravljenja z aliskirenom (z dodanim hidroklorotiazidom ali brez njega) se je krvni tlak (v 3-4 tednih) postopoma vrnil na izhodiščne vrednosti, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek.

Zdravilo Sprimeo HCT so proučevali v preskušanju, kontroliranem s placebom; v katerem je bilo vključenih 2.762 hipertenzivnih bolnikov z diastoličnim krvnim tlakom ≥ 95 mmHg in < 110 mmHg (povprečna izhodiščna vrednost krvnega tlaka je bila 153,6/99,2 mmHg). V tej študiji je zdravilo Sprimeo HCT v odmerkih od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg povzročilo od odmerka odvisno znižanje krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega) od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg glede na odmere, v primerjavi z znižanjem za 7,5/6,9 mmHg pri uporabi placeba. Poleg tega je bil največji obseg znižanja krvnega tlaka pri uporabi navedenih odmerkov kombinacije statistično večji kot pri uporabi ustreznih odmerkov aliskirena ali hidroklorotiazida samostojno. Uporaba kombinacije aliskirena in hidroklorotiazida je nevtralizirala reaktivno zvišanje delovanja renina v plazmi, ki ga sicer povzroča hidroklorotiazid.

Pri uporabi zdravila brez predhodnega stopnjevanja odmerkov z monoterapije se je pri hipertenzivnih bolnikih z izrazito zvišanim krvnim tlakom (s sistoličnim krvnim tlakom ≥ 160 mmHg in/ali z diastoličnim krvnim tlakom ≥ 100 mmHg) pokazalo, da je zdravilo Sprimeo HCT v odmerkih od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg pri statistično značilno večjem deležu bolnikov uravnilo sistolični/diastolični krvni tlak ($< 140/90$ mmHg) v primerjavi z uporabo posameznih monoterapij. V tej populaciji je zdravilo Sprimeo HCT v odmerkih od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg povzročilo od odmerka odvisno znižanje krvnega tlaka od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, kar je bilo statistično značilno boljše kot pri uporabi posameznih monoterapij. Varnost kombiniranega zdravila je bila podobna kot pri uporabi posameznih monoterapij ne glede na izraženost hipertenzije ali na prisotnost ali odsotnost kardiovaskularnih tveganj. Pri uporabi kombiniranega zdravila je do hipotenzije in z njo povezanih dogodkov prišlo le občasno, pri tem ni prišlo do povečane incidence pri starejših bolnikih.

V študiji z 880 randomiziranimi bolniki, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje s 300 mg aliskirena, je uporaba kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida 300 mg/25 mg znižala sistolični/diastolični krvni tlak za 15,8/11,0 mmHg, kar je statistično značilno več kot pri uporabi 300 mg aliskirena v monoterapiji. V študiji s 722 randomiziranimi bolniki, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje s 25 mg hidroklorotiazida, je uporaba kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida 300 mg/25 mg znižala sistolični/diastolični krvni tlak za 16,78/10,7 mmHg, kar je statistično značilno več kot pri uporabi 25 mg hidroklorotiazida v monoterapiji.

V drugem kliničnem preskušanju so učinkovitost in varnost zdravila Sprimeo HCT ocenjevali tudi pri 489 debelih hipertenzivnih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje s 25 mg hidroklorotiazida (s sistoličnim/diastoličnim krvnim tlakom ob izhodišču 149,4/96,8 mmHg). V tej populaciji, katere zdravljenje je zelo zahtevno, je zdravilo Sprimeo HCT znižalo krvni tlak (sistolični/diastolični) za 15,8/11,9 mmHg v primerjavi z znižanjem za 15,4/11,3 mmHg pri uporabi irbesartana/hidroklorotiazida, za 13,6/10,3 mmHg pri uporabi amlodipina/hidroklorotiazida in za 8,6/7,9 mmHg pri uporabi hidroklorotiazida v monoterapiji, pri čemer je bila varnost zdravila Sprimeo HCT podobna kot pri uporabi hidroklorotiazida v monoterapiji.

V študiji s 183 randomiziranimi bolniki s hudo hipertenzijo (s povprečnim diastoličnim krvnim tlakom v sedečem položaju ≥ 105 in < 120 mmHg) se je pokazalo, da je shema zdravljenja z aliskirenom in neobveznim dodajanjem 25 mg hidroklorotiazida varno in učinkovito znižala krvni tlak.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Aliskiren

Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1-3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2-3 %. obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo C_{max} za 85 % in AUC za 70 %. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47-51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

Presnova in izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34-41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (po peroralnem radioaktivnem odmerku je mogoče iz blata presteči 91 % odmerka). Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4. Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

Linearnost

Izpostavljenost aliskirenu je naraščala nekoliko bolj kot sorazmerno z višanjem odmerka. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje C_{max} . Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od sorazmernosti z višino odmerka, še niso pojasnili. Možen mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra (T_{max} približno 2 uri). Zvečanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju.

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumske proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Presnova in izločanje

Hidroklorotiazid se pretežno izloča v nespremenjeni obliki. V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Aliskiren/hidroklorotiazid

Po zaužitju tablet Primeo HCT doseže aliskiren najvišjo koncentracijo v plazmi mediano v 1 uri, hidroklorotiazid pa v 2,5 urah.

Hitrost in obseg absorpcije zdravila Primeo HCT ustrezata biološki uporabnosti aliskirena in hidroklorotiazida pri uporabi posameznih monoterapij. Pri zdravilu Primeo HCT so opazili podoben vpliv hrane kot pri posameznih monoterapijah.

Posebne skupine bolnikov

Pokazalo se je, da je zdravilo Primeo HCT učinkovito antihipertenzivno zdravljenje za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

Farmakokinetične lastnosti aliskirena pri bolnikih z blago do zmerno hudo boleznijo jeter niso bistveno spremenjene, zato pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagajanje začetnega odmerka zdravila Primeo HCT ni potrebno. O bolnikih s hudo okvaro jeter, ki jemljejo zdravilo Primeo HCT, ni podatkov. Zdravilo Primeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC. Zdravilo Primeo HCT kontraindicirano pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Sočasna uporaba zdravila Primeo HCT in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Farmakokinetiko aliskirena so ocenjevali pri bolnikih, ki so imeli končno ledvično odpoved in so se zdravili s hemodializo. Pri odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg aliskirena so bile razlike v farmakokinetiki aliskirena zelo majhne (razlika vrednosti C_{max} je bila manj kot 1,2-kratna, povečanje vrednosti AUC pa največ 1,6-kratno) v primerjavi z ustreznimi zdravimi osebami. Časovni raspored dialize ni bistveno vplival na farmakokinetiko aliskirena pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Če bolnik s končno ledvično odpovedjo potrebuje zdravljenje z aliskirenom, ni potrebno prilagajati odmerjanja. Kljub temu pa uporaba aliskirena ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pri starejših bolnikih prilagajanje začetnega odmerka zdravila Primeo HCT ni potrebno. Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z mlajšimi zdravimi prostovoljci.

Za pediatrično populacijo ni na voljo nobenih farmakokinetičnih podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakološke študije varnosti aliskirena niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponovljenih odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo draženja ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena. V 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših niso zasledili karcinogenega potenciala. Pri podganah je pri odmerku 1.500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno. Aliskiren ni izražal niti mutagenega potenciala niti znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti. Pri podganah ni vplival na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej.

Predklinično testiranje, na podlagi katerega bi lahko uporabljali hidroklorotiazid pri ljudeh, je obsegalo teste genotoksičnosti *in vitro* in študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja in karcinogenosti pri glodalcih. O hidroklorotiazidu so na voljo obsežni klinični podatki, ki so navedeni v ustreznih poglavjih.

Rezultati, ki so jih opazili v dveh študijah toksičnosti, 2-tedenski in 13-tedenski, so se ujemali s predhodnimi rezultati, ki so jih opazili pri uporabi aliskirena ali hidroklorotiazida v monoterapiji. Novih ali nepričakovanih rezultatov, ki bi bili pomembni za uporabo pri ljudeh, niso opazili. V 13-tedenski študiji toksičnosti pri podganah so opazili povečano vakuolizacijo celic v glomerulozni coni nadledvične žleze in sicer so to opazili pri živalih, ki so prejemale hidroklorotiazid, ne pa pri tistih, ki so prejemale samo aliskiren ali placebo. Nič ne kaže, da bi do teh opažanj prihajalo pogosteje pri uporabi kombinacije aliskiren/hidroklorotiazid, saj je bil pojav pri vseh živalih le minimalno izražen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
krospovidon
laktoza monohidrat
pšenični škrob
povidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
smukec

Obloga:

smukec
hipromeloza
makrogol
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PA/Alu/PVC - aluminija:

Posamična pakiranja vsebujejo po 7, 14, 28, 30, 50 ali 56 tablet.

Skupna pakiranja vsebujejo po 90, 98 ali 280 tablet.

Pretisni omoti iz PVC/poliklorotrifluoretilena (PCTFE) - aluminija:

Posamična pakiranja vsebujejo po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ali 98 tablet.

Posamična pakiranja (perforirani pretisni omoti za posamične odmerke) vsebujejo 56 x 1 tableto.

Skupna pakiranja vsebujejo po 280 tablet.

Skupna pakiranja (perforirani pretisni omoti za posamične odmerke) vsebujejo 98 x 1 tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/021-040

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

23.06.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi: Ena tableta vsebuje 25 mg laktoze monohidrata in 24,5 mg pšeničnega škroba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Vijoličasto bela, bikonveksna ovalna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "CVT" na eni strani in "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Zdravilo Sprimeo HCT je indicirano za bolnike, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, če uporabljajo samo aliskiren ali samo hidroklorotiazid.

Zdravilo Sprimeo HCT je kot nadomestno zdravljenje indicirano za bolnike, katerih krvni tlak je ustrezno urejen s sočasno uporabo aliskirena in hidroklorotiazida v odmerkih, ki so enaki kot v kombiniranem zdravilu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek zdravila Sprimeo HCT je ena tableta na dan. Zdravilo Sprimeo HCT je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Sprimeo HCT se ne sme jemati skupaj z grenivkinim sokom.

Antihipertenzivni učinek se večinoma pokaže v 1 tednu, največji učinek pa je večinoma mogoče opaziti v 4 tednih.

Odmerjanje pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z uporabo monoterapije z aliskirenom ali s hidroklorotiazidom

Pred prehodom na že pripravljeno kombinacijo zdravila je lahko priporočeno ločeno titriranje odmerkov vsake od posameznih sestavin. Kadar je to klinično primerno, velja razmisliti tudi o neposrednem prehodu z monoterapije na že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Zdravilo Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg je mogoče uporabljati pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, če uporabljajo samo aliskiren v odmerku 300 mg ali samo hidroklorotiazid v odmerku 12,5 mg ali če uporabljajo zdravilo Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg.

Če po 2-4 tednih zdravljenja krvni tlak še vedno ni urejen, je odmerek mogoče zvišati do največ 300 mg/25 mg zdravila Sprimeo HCT dnevno. Odmerek je treba prilagajati posameznemu bolniku glede na njegov klinični odziv.

Odmerjanje pri nadaljevalnem zdravljenju

Bolniki, ki jemljejo aliskiren in hidroklorotiazid v ločenih tabletah, lahko zaradi prikladnosti preidejo na uporabo že pripravljene kombinacije zdravila Sprimeo HCT, ki vsebuje enake odmerke sestavin.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Sprimeo HCT kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic Sprimeo(s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Sočasna uporaba zdravila Sprimeo HCT in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze (ACE) je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Sprimeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Priporočeni začetni odmerek aliskirena pri starejših bolnikih je 150 mg. Pri večini starejših bolnikov po povečanju odmerka na 300 mg ni opaznega klinično pomembnega dodatnega znižanja krvnega tlaka.

Pediatrični bolniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Sprimeo HCT pri otrocih in mladostnikih pod 18 let ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilne učinkovine ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1) ali za druge sulfonamidne snovi;
- anamneza angioedema zaradi aliskirena;
- dedni ali idiopatski angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6);
- anurija;
- huda okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m²);
- refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalcemija in simptomatska hiperurikemija;
- huda okvara jeter;
- sočasna uporaba aliskirena s ciklosporinom in itrakonazolom, ki sta zelo močna zaviralca P-glikoproteina (P-gp), in drugih močnih zaviralcev P-gp (na primer kinidina) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5);
- pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Pri dovzетnejših osebah so poročali o hipotenziji, sinkopi, možganski kapi, hiperkaliemiji in spremembah ledvične funkcije (vključno z akutno odpovedjo ledvic), zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (glejte poglavje 5.1). Iz tega razloga dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron s kombinirano uporabo aliskirena z zaviralcem ACE ali z zaviralcem angiotenzinskih receptorjev II ni priporočeno.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Srčno popuščanje

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih z resnim kongestivnim srčnim popuščanjem (funkcijskih razredov III-IV po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (New York Heart Association (NYHA))). Pri bolnikih s popuščanjem srca je treba zaradi omejenega obsega podatkov o klinični učinkovitosti in varnosti zdravilo Sprimeo HCT uporabljati previdno.

Angioedem

Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, opisovali angioedem oziroma simptome, ki kažejo na angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika).

Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev) (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so že imeli angioedem, je lahko tveganje za angioedem med zdravljenjem z aliskirenom povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pri predpisovanju aliskirena bolnikom, ki so že imeli angioedem, je zato potrebna previdnost. Poleg tega je treba take bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8), zlasti na začetku zdravljenja.

Če pride do angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Sprimeo HCT takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljeni. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

Bolniki s primanjkljajem natrija in/ali volumna telesnih tekočin

Pri bolnikih s primanjkljajem natrija in/ali hipovolemijo, na primer pri bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov, se lahko po uvedbi zdravljenja z zdravilom Sprimeo HCT pojavi simptomatska hipotenzija. Zdravilo Sprimeo HCT se sme uporabiti šele po ureditvi morebitnega že prisotnega primanjkljaja natrija in/ali hipovolemije.

Sprimeo

Elektrolitsko neravnovesje

Zdravljenje z zdravilom Sprimeo HCT je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerrenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Sprimeo HCT prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno. Čeprav pri uporabi tiazidnih diuretikov lahko pride do hipokaliemije, lahko sočasna uporaba aliskirena zmanjša hipokaliemijo, ki jo sicer povzročajo diuretiki. Tveganje za hipokaliemijo je večje pri bolnikih s cirozo jeter, pri bolnikih, pri katerih pride do obilnega izločanja urina, pri bolnikih, ki ne zaužijejo dovolj elektrolitov, in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kortikosteroide ali kortikotropin (ACTH) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Nasprotno pa v okviru izkušenj z aliskirenom po prihodu zdravila na trg so opazili zvišanje koncentracije kalija v serumu, ki jo je morda sprožila sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, ali nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkalozna ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Sprimeo HCT razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Ni dokazov, da bi zdravilo Sprimeo HCT zmanjševalo ali preprečevalo hiponatriemijo, ki jo sicer povzročajo diuretiki. Pomanjkanje kloridov je večinoma blago in zaradi njega običajno ni potrebno zdravljenje.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Sprimeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Sprimeo HCT prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Okvara ledvic in presaditev ledvice

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Sprimeo HCT, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu, vključno s koncentracijami kalija, kreatinina in sečne kisline. Sprimeo Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in pri bolnikih z anurijo je uporaba zdravila Sprimeo HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ni treba prilagajati odmerkov. Sprimeo

Izkušenj z uporabo zdravila Sprimeo HCT pri bolnikih, ki so jim pred kratkim presadili ledvico, ni.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, je potreba previdnost pri uporabi aliskirena pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezen srca, jeter, sladkorna bolezen ali bolezen ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana. Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Okvara jeter

Pri bolnikih z moteno funkcijo jeter ali s progresivno boleznijo jeter je treba tiazide uporabljati previdno, saj že pri majhnih spremembah ravnovesja tekočin in elektrolitov lahko pride do jetrne kome. Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter ni treba prilagajati začetnega odmerka. O uporabi zdravila Sprimeo HCT pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni podatkov. Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Sprimeo HCT kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pri bolnikih z okvaro jeter ni kliničnih izkušenj z zdravilom Sprimeo HCT.

Zmerni zaviralci P-gp

Sočasna uporaba 300 mg aliskirena in 200 mg ketokonazola ali 240 mg verapamila je povzročila 76-odstotno oziroma 97-odstotno zvečanje AUC aliskirena v plazmi. Zato je pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci P-gp, kot sta ketokonazol in verapamil, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke ter obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Stenoza ledvične arterije in renovaskularna hipertenzija

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi zdravila Sprimeo HCT ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pa tako kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

Sistemski eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemski eritematozni lupus.

Metabolični in endokrini učinki

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Včasih je bolnikom s sladkorno boleznijo treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil. SprimeoPri bolnikih s sladkorno boleznijo je sočasna uporaba zdravila Sprimeo HCT in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Sprimeo HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Sprimeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Sprimeo HCT prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Sprimeo HCT pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitev zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitreje prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

Splošno

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Sprimeo HCT prekiniti.

Tako kot pri uporabi kateregakoli antihipertenzivnega zdravila lahko prekomerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Pri bolnikih lahko pride do preobčutljivostnih reakcij na hidroklorotiazid, vendar je verjetnost večja pri bolnikih z alergijo in astmo.

Pomožne snovi

Zdravilo Sprimeo HCT vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Sprimeo HCT vsebuje pšenični škrob. Primerno je za ljudi s celiakijo. Pacienti z alergijo na pšenico (ki je drugačna od celiakije) ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Informacije o interakcijah zdravila Sprimeo HCT

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu: Izgubljanje kalija zaradi hidroklorotiazida je omejeno zaradi delovanja aliskirena, ki varčuje s kalijem. Vendar je mogoče pričakovati, da bo uporaba drugih zdravil, ki povzročajo izgubljanje kalija in hipokaliemijo (na primer diuretikov, ki spodbujajo izločanje kalija, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline), še stopnjevala učinek hidroklorotiazida na kalij. V nasprotju pa sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Zdravila, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu: Pri uporabi zdravila Sprimeo HCT skupaj z zdravili, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu (na primer z glikozidi digitalisa in antiaritmiki), je priporočeno periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino in neselektivnimi NSAIDs: Tako kot druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Nesteroidna protivnetna zdravila lahko oslabijo diuretično in antihipertenzivno delovanje hidroklorotiazida.

Sočasna uporaba aliskirena in hidroklorotiazida z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi zdravila Sprimeo HCT z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

Druga antihipertenzivna zdravila: Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil lahko okrepi antihipertenzivno delovanje zdravila Sprimeo HCT.

Druge informacije o medsebojnem delovanju zdravil z aliskirenom

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah aliskirena, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, fenofibrat, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat, digoksin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih klinično pomembnih interakcij. Zato ni treba prilagajati odmerkov aliskirena oziroma navedenih sočasno uporabljenih zdravil.

Medsebojno delovanje s P-glikoproteinom: V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem. V klinični študiji je rifampicin, ki je induktor P-gp, zmanjšal biološko uporabnost aliskirena za približno 50 %. Drugi induktorji P-gp (šentjanževka) bi lahko zmanjšali biološko uporabnost aliskirena. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp tudi uravnava privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerje koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

Močni zaviralci P-gp: V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša C_{max} aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat, AUC pa približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri večjih odmerkih aliskirena. Pri zdravih osebah itrakonazol (100 mg) zviša AUC in C_{max} aliskirena (150 mg) za 6,5-krat oziroma 5,8-krat. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev P-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zmerni zaviralci P-gp: Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) ali verapamila (240 mg) in aliskirena (300 mg) je povzročila zvečanje AUC aliskirena za 76 % oziroma 97 %. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v prisotnosti ketokonazola ali verapamila se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom, z verapamilom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (klaritromicinom, telitromicinom, eritromicinom, amiodaronom).

Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp: Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in C_{max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %.

Zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov: Rezultati predkliničnih raziskav kažejo, da bi bil aliskiren lahko substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov, zato pri sočasni uporabi obstaja možnost medsebojnega delovanja med zaviralci transportnih polipeptidnega prenašalca organskih anionov in aliskirenom (glejte medsebojno delovanje z grenivkinim sokom).

Grenivkin sok: Uživanje grenivkega soka z aliskirenom je zmanjšalo AUC in znižalo C_{max} aliskirena. Sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 61 %, sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 300 mg pa je zmanjšala AUC aliskirena za 38 %. Do navedenega zmanjšanja AUC verjetno pride zato, ker grenivkin sok v gastrointestinalnem traktu zavira privzem aliskirena preko polipeptidnega prenašalca organskih anionov. Ker bi torej lahko prišlo do zmanjšanja terapevtskega učinka, se grenivkega soka ne sme uživati skupaj z zdravilom Sprimeo HCT.

Furosemid: Pri sočasni uporabi aliskirena s furosemidom se je AUC furosemida znižala za 28 %, C_{max} furosemida pa za 49 %. Zato je pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom priporočljivo spremljanje učinkov, da ne bi uporabljali premajhnih odmerkov v stanjih volumnske preobremenitve.

Varfarin: Učinkov aliskirena na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

Medsebojno delovanje s hrano: Pokazalo se je, da obroki z veliko vsebnostjo maščob bistveno zmanjšajo absorpcijo aliskirena.

Druge informacije o medsebojnem delovanju zdravil s hidroklorotiazidom

Naslednja zdravila lahko pri sočasni uporabi medsebojno delujejo s tiazidnimi diuretiki:

Litij: Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato zaradi hidroklorotiazida lahko pride do večjega tveganja za toksičnost litija. Sočasna uporaba litija in hidroklorotiazida ni priporočena. Če se izkaže, da je uporaba navedene kombinacije nujna, je v času sočasne uporabe priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes: Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo *torsades de pointes*, zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu: Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.

Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin): Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.

Digoksin ali ostali digitalisovi glikozidi: Lahko pride do pojava s tiazidi inducirane hipokaliemije ali hipomagneziemije - neželenih učinkov, ki povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis.

Vitamin D in kalcijeve soli: Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

Antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki): Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerek antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4). Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid: Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

Zdravila za zdravljenje protina: Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Antiholinergične zdravilne učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca: Antiholinergične zdravilne učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.

Amantadin: Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.

Ionske izmenjevalne smole: Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.

Citotoksične zdravilne učinkovine: Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravilnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.

Nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic: Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek relaksantov skeletnih mišic, kot so derivati kurara.

Alkohol, barbiturati ali narkotiki: Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.

Metildopa: Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.

Jodirana kontrastna sredstva: Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Aliskiren ni bil teratogen pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so pri uporabi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povezovali s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri gestacijskem edemu, gestacijski hipertenziji ali preeklampsiji zaradi tveganja za zmanjšanje volumna plazme in placentalne hipoperfuzije, pri čemer ni pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri esencialni hipertenziji pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

S to kombinacijo niso opravili posebnih kliničnih študij, zato zdravilo Sprimeo HCT ne smete uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti oziroma pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, poleg tega je kontraindiciran v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Pred načrtovanjem nosečnosti je treba preiti na ustrezno alternativno zdravljenje. V primeru, da se med zdravljenjem z zdravilom Sprimeo HCT izkaže, da je ženska noseča, je treba zdravljenje čimprej prekiniti.

Dojenje

SprimeoNi znano, ali se aliskiren izloča v materino mleko pri človeku. Aliskiren se je izločal v mleko doječih podgan.

Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka.

Uporaba zdravila Sprimeo HCT med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Sprimeo HCT v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Ni verjetno, da bi zdravilo Sprimeo HCT vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa je treba upoštevati, da lahko med jemanjem antihipertenzivnih zdravil občasno pride do omotičnosti ali dremavosti.

4.8 Neželeni učinki

Kombinacija aliskiren/hidroklorotiazid

Varnost zdravila Sprimeo HCT so ocenjevali v 9 kliničnih preskušanjih z več kot 3.900 bolniki, med katerimi je bilo več kot 700 bolnikov zdravljenih več kot 6 mesecev, 190 pa več kot 1 leto. Incidenca neželenih učinkov ni kazala nobene povezave s spolom, starostjo, z indeksom telesne mase ter z rasno ali etnično pripadnostjo. Pri zdravljenju z zdravilom Sprimeo HCT v odmerkih do 300 mg/25 mg je bila incidenca vseh neželenih učinkov skupaj podobna kot pri placebu. Neželeni učinki so bili na splošno blagi in prehodnega značaja. Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje le redko potrebno prekiniti. Najpogostejši neželeni učinek zdravila Sprimeo HCT je bila driska. Neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri uporabi ene od posameznih učinkovin zdravila Sprimeo HCT (aliskiren in hidroklortiazid), so naštetih v ustreznih odstavkih za posamezno učinkovino in se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Sprimeo HCT.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni prebavil
pogosti: driska

Driska: Driska je od odmerka odvisen neželeni učinek aliskirena. V kontroliranih preskušanjih je bila incidenca driske pri uporabi zdravila Sprimeo HCT 1,3 % v primerjavi z 1,4 % pri uporabi samo aliskirena oziroma z 1,9 % pri uporabi samo hidroklorotiazida.

Kalij v serumu: V velikih kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, sta bila nasprotujoča si učinka aliskirena (150 mg ali 300 mg) in hidroklorotiazida (12,5 mg ali 25 mg) na kalij v serumu približno v ravnovesju pri mnogih bolnikih, pri drugih pa lahko prevlada en od obeh učinkov. Pri bolnikih s tveganjem je za odkrivanje morebitnega elektrolitskega neravnovesja priporočeno periodično določanje koncentracije kalija v serumu v ustreznih intervalih (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Drugi podatki o posameznih sestavinah

Pri uporabi zdravila Sprimeo HCT lahko pride do drugih neželenih učinkov, ki so jih prej opisali pri uporabi katere od posameznih sestavin, tudi če jih v kliničnih preskušanjih niso opazili.

Aliskiren

Pri zdravljenju z aliskirenom v odmerkih do 300 mg je bila incidenca vseh neželenih učinkov skupaj podobna kot pri placebo. Neželeni učinki so bili na splošno blagi in prehodnega značaja. Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje le redko potrebno prekiniti. Najpogostejši neželeni učinek zdravila je bila driska.

V spodnji preglednici so prikazani znani neželeni učinki aliskirena po enakem dogovoru, kot je zgoraj opisan za že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Bolezni živčevja	
pogosti:	omotičnost
Žilne bolezni	
občasni:	hipotenzija
Bolezni prebavil	
pogosti:	driska
Bolezni imunskega sistema	
redki:	preobčutljivostne reakcije
Bolezni kože in podkožja	
občasni:	izpuščaj, hude kožne neželene reakcije (angl. severe cutaneous adverse reactions (SCAR)), vključno s toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijami ustne sluznice
redki:	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti:	artralgija
Bolezni sečil	
občasni:	akutna ledvična odpoved, okvara ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni:	periferni edemi
Preiskave	
pogosti:	hiperkaliemija
redki:	znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita
redki:	zvišana vrednost kreatinina v krvi

Med zdravljenjem z aliskirenom je prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij. V kontroliranih kliničnih preskušanjih je med zdravljenjem z aliskirenom redko prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij in sicer s pogostostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebo ali primerjalnimi zdravili.

Primere angioedema oziroma simptome, ki kažejo na angioedem, (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika) so opisovali tudi na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg. Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II).

Preobčutljivostne reakcije so opisovali tudi na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg.

V primeru znakov, ki bi nakazovali preobčutljivostno reakcijo/angioedem (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, izpuščaj, srbenje, koprivnico ali otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika, omotico), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so poročali o artralgiji. V nekaterih primerih se je artralgija pojavila v sklopu preobčutljivostne reakcije.

Hemoglobin in hematokrit: Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih učinkovinah, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) in zaviralci angiotenzinskih receptorjev II.

Kalij v serumu: Pri uporabi aliskirena so opažali zvišanje vrednosti kalija v serumu, ki ga lahko sproži sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS ali uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično disfunkcijo in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o perifernih edemih, zvišanju vrednosti kreatinina v krvi in o hudih kožnih neželenih reakcijah (angl. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), vključno s toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijami ustne sluznice.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid intenzivno predpisujejo že mnogo let, pogosto v precej višjih odmerkih, kot je prisoten v zdravilu Sprimeo HCT. Pri bolnikih, ki so se zdravili samostojno z tiazidnimi diuretiki, vključno z hidroklorotiazidom, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki:	trombocitopenija, včasih s purpuro
zelo redki:	agranulocitoza, depresija kostnega mozga, hemolitična anemija, levkopenija
neznana:	aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki:	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti:	hipokalemija
pogosti:	hiperurikemija, hipomagneziemija, hiponatriemija
redki:	hiperkalcemija, hiperglikemija, poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
zelo redki:	hipokloremična alkalozna
Psihiatrične motnje	
redki:	depresija, nespečnost/motnje spanja
Bolezni živcev	
redki:	omotičnost, glavobol, parestezija
Očesne bolezni	
redki:	okvara vida
neznana:	akutni glavkom zaprtega zakotja
Srčne bolezni	
redki:	srčne aritmije
Žilne bolezni	
pogosti:	ortostatska hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo redki:	dihalna stiska (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
Bolezni prebavil	
pogosti:	zmanjšan apetit, blaga navzea in bruhanje
redki:	bolečine v trebuhu, obstipacija, diareja
zelo redki:	vnetje trebušne slinavke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
redki:	intrahepatična holestaza, ikterus
Bolezni kože in podkožja	
pogosti:	urtikarija in druge oblike izpuščaja
redki:	fotosenzitivne reakcije
zelo redki:	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza
neznana:	multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana:	krči v mišicah
Bolezni sečil	
neznana:	motnja delovanja ledvic, akutna odpoved ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosta:	impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
neznana:	Astenija, zvišana telesna temperatura
Preiskave	
zelo pogosti:	zvišane vrednosti holesterola in trigliceridov
redki:	glikozurija

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Sprimeo HCT ni na voljo nobenih podatkov. Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja bi bila glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija.

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo, hipokloremijo, hiponatriemijo) in z dehidracijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo glikozidov digitalisa ali določenih antiaritmičnih zdravil. Če pride do simptomatske hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje.

V študiji, ki so jo izvajali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo, je bil dializni očistek aliskirena nizek (< 2 % peroralnega očistka). Dializa torej ne zadošča za odpravljanje prevelike izpostavljenosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kombinacije zaviralca renina (aliskirena) z diuretiki (s hidroklorotiazidom), oznaka ATC: C09XA52

Zdravilo Sprimeo HCT združuje dve antihipertenzivni sestavini za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: aliskiren sodi v skupino neposrednih zaviralcev renina, hidroklorotiazid pa v skupino tiazidnih diuretikov. Kombinacija teh dveh snovi s komplementarnimi mehanizmi delovanja omogoča aditiven antihipertenzivni učinek, ki zniža krvni tlak v večji meri kot vsaka od posameznih sestavin samostojno.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden močan in selektiven neposreden zaviralec renina pri človeku.

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi učinkovinami, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje delovanja renina v plazmi, zdravljenje z aliskirenom zniža delovanje renina v plazmi pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen učinka na delovanje renina v plazmi zaenkrat ni znan.

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju aliskirena 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah). Pri odmerku 300 mg je bilo povprečno razmerje med najvišjimi in najnižjimi vrednostmi fluktuacije pri odzivu diastoličnega tlaka do 98 %. Po dveh tednih so opazili izraženost 85 do 90 % največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju (12 mesecev) in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti.

Na voljo so podatki študij kombiniranega zdravljenja, v katerih so aliskiren dodali zdravljenju z diuretikom hidroklorotiazidom, z zaviralcem kalcijevih kanalčkov amlodipinom in z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta atenololom. Navedene kombinacije so bile učinkovite in so jih bolniki dobro prenašali.

V 9-mesečni študiji, s katero so želeli dokazati, da aliskiren ni slabši kot ramipril, so pri 901 starejšem bolniku (≥ 65 let) z esencialno sistolično hipertenzijo primerjali učinkovitost in varnost zdravljenja na osnovi aliskirena in zdravljenja na osnovi ramiprila. Bolnikom so 36 tednov dajali aliskiren v odmerku 150 mg ali 300 mg na dan oziroma ramipril v odmerku 5 mg ali 10 mg na dan z možnostjo dodajanja hidroklorotiazida (v odmerku 12,5 mg ali 25 mg) od 12. tedna dalje in amlodipina (v odmerku 5 mg ali 10 mg) od 22. tedna dalje. V 12-tedenskem obdobju monoterapije z aliskirenom je prišlo do znižanja sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 14,0/5,1 mmHg v primerjavi z znižanjem za 11,6/3,6 mmHg pri uporabi ramiprila, skladno s tem, da aliskiren ni slabši v primerjavi z ramiprilom pri izbranem odmerjanju. Razlike v vrednostih sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka so bile statistično značilne. Prenašanje zdravila je bilo v obeh terapevtskih krakih primerljivo, vendar so o kašlju bolj pogosto poročali pri shemi z ramiprilom kot pri shemi z aliskirenom (14,2 % v primerjavi s 4,4 %), medtem ko je bila diareja bolj pogosta pri shemi z aliskirenom kot pri shemi z ramiprilom (6,6 % v primerjavi s 5,0 %).

V 8-tedenski študiji je pri 754 hipertenzivnih starejših (≥ 65 let) in zelo starih ($30\% \geq 75$ let) bolnikih aliskiren v odmerkih 75 mg, 150 mg in 300 mg znižal krvni tlak (sistolični in diastolični) statistično značilno bolj kot placebo. Z odmerkom 300 mg aliskirena v primerjavi s 150 mg aliskirena niso ugotovili dodatnega učinka na znižanje krvnega tlaka. Tako starejši kot zelo stari bolniki so vse tri odmerke dobro prenašali.

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščne vrednosti, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede delovanja renina v plazmi.

V 36-tedenski študiji pri 820 bolnikih z ishemično disfunkcijo levega prekata niso ugotovili sprememb prekatnega remodeliranja (ocenjenega s končnim sistoličnim volumnom v levem prekatu) z aliskirenom v primerjavi s placebom, dodanima osnovnemu zdravljenju.

Kombinirani deleži kardiovaskularnih smrti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovnih srčnih infarktov, možganskih kapi in reanimiranih primerov nenadne smrti so bili v skupini z aliskirenom podobni kot v skupini s placebom. Vendar je bil med bolniki, ki so prejeli aliskiren, delež hiperkaliemije, hipotenzije in motenega delovanja ledvic značilno večji kot v skupini, ki je prejela placebo.

Koristne učinke aliskirena za srčnožilni sistem in/ali ledvice so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim, randomiziranim preskušanjem, ki je vključevalo 8.606 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično boleznijo ledvic (dokazano s protemurijo in/ali s $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ter s sočasno srčnožilno boleznijo ali brez nje. Večina bolnikov je imela ob izhodišču urejen krvni tlak. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz srčnožilnih in ledvičnih zapletov.

V tej študiji so primerjali aliskiren 300 mg s placebom, pri čemer so enega ali drugega dodajali standardnemu zdravljenju, ki je vključevalo bodisi zaviralec encima angiotenzinske konvertaze ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev. Študijo so predčasno zaključili, ker ni kazalo, da bi aliskiren preiskovancem lahko koristil. Predčasni rezultati študije so pokazali, da je pri primarnem cilju opazovanja razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) 1,09 v prid placeba (s 95-odstotnim intervalom zaupanja 0,97, 1,22 in z dvosmerno vrednostjo $p=0,17$). Poleg tega so pri uporabi aliskirena v primerjavi s placebom opazali povečano pogostnost resnih neželenih izidov, in sicer zapletov na ledvicah (4,7 % v primerjavi s 3,3 %), hiperkaliemije (36,9 % v primerjavi s 27,1 %), hipotenzije (18,4 % v primerjavi s 14,6 %) in možganske kapi (2,7 % v primerjavi z 2,0 %). Pojavnost možganske kapi (brez smrtnega izida) je povečana pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da tekmujejo za vezavno mesto za Cl⁻ ione na skupnem prenašalcu Na⁺ in Cl⁻ ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Aliskiren/hidroklorotiazid

V kliničnih preskušanjih je več kot 3.900 hipertenzivnih bolnikov prejelo zdravilo Sprimeo HCT enkrat dnevno.

Pri hipertenzivnih bolnikih je jemanje zdravila Sprimeo HCT enkrat dnevno omogočilo od odmerka odvisno znižanje tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka in znižanje ohranilo ves čas 24-urnega odmernega intervala. Antihipertenzivno delovanje se večinoma pokaže v prvem tednu, največji učinek pa doseže v 4 tednih. Med dolgotrajnim zdravljenjem se je učinek zniževanja krvnega tlaka ohranil in ni bil odvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Antihipertenzivno delovanje enkratnega odmerka kombinacije zdravil je trajalo 24 ur.

Po prenehanju zdravljenja z aliskirenom (z dodanim hidroklorotiazidom ali brez njega) se je krvni tlak (v 3-4 tednih) postopoma vrnil na izhodiščne vrednosti, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek.

Zdravilo Sprimeo HCT so proučevali v preskušanju, kontroliranem s placebom; v katerem je bilo vključenih 2.762 hipertenzivnih bolnikov z diastoličnim krvnim tlakom ≥ 95 mmHg in < 110 mmHg (povprečna izhodiščna vrednost krvnega tlaka je bila 153,6/99,2 mmHg). V tej študiji je zdravilo Sprimeo HCT v odmerkih od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg povzročilo od odmerka odvisno znižanje krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega) od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg glede na odmere, v primerjavi z znižanjem za 7,5/6,9 mmHg pri uporabi placeba. Poleg tega je bil največji obseg znižanja krvnega tlaka pri uporabi navedenih odmerkov kombinacije statistično večji kot pri uporabi ustreznih odmerkov aliskirena ali hidroklorotiazida samostojno. Uporaba kombinacije aliskirena in hidroklorotiazida je nevtralizirala reaktivno zvišanje delovanja renina v plazmi, ki ga sicer povzroča hidroklorotiazid.

Pri uporabi zdravila brez predhodnega stopnjevanja odmerkov z monoterapije se je pri hipertenzivnih bolnikih z izrazito zvišanim krvnim tlakom (s sistoličnim krvnim tlakom ≥ 160 mmHg in/ali z diastoličnim krvnim tlakom ≥ 100 mmHg) pokazalo, da je zdravilo Sprimeo HCT v odmerkih od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg pri statistično značilno večjem deležu bolnikov uravnilo sistolični/diastolični krvni tlak ($< 140/90$ mmHg) v primerjavi z uporabo posameznih monoterapij. V tej populaciji je zdravilo Sprimeo HCT v odmerkih od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg povzročilo od odmerka odvisno znižanje krvnega tlaka od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, kar je bilo statistično značilno boljše kot pri uporabi posameznih monoterapij. Varnost kombiniranega zdravila je bila podobna kot pri uporabi posameznih monoterapij ne glede na izraženost hipertenzije ali na prisotnost ali odsotnost kardiovaskularnih tveganj. Pri uporabi kombiniranega zdravila je do hipotenzije in z njo povezanih dogodkov prišlo le občasno, pri tem ni prišlo do povečane incidence pri starejših bolnikih.

V študiji z 880 randomiziranimi bolniki, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje s 300 mg aliskirena, je uporaba kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida 300 mg/25 mg znižala sistolični/diastolični krvni tlak za 15,8/11,0 mmHg, kar je statistično značilno več kot pri uporabi 300 mg aliskirena v monoterapiji. V študiji s 722 randomiziranimi bolniki, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje s 25 mg hidroklorotiazida, je uporaba kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida 300 mg/25 mg znižala sistolični/diastolični krvni tlak za 16,78/10,7 mmHg, kar je statistično značilno več kot pri uporabi 25 mg hidroklorotiazida v monoterapiji.

V drugem kliničnem preskušanju so učinkovitost in varnost zdravila Sprimeo HCT ocenjevali tudi pri 489 debelih hipertenzivnih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje s 25 mg hidroklorotiazida (s sistoličnim/diastoličnim krvnim tlakom ob izhodišču 149,4/96,8 mmHg). V tej populaciji, katere zdravljenje je zelo zahtevno, je zdravilo Sprimeo HCT znižalo krvni tlak (sistolični/diastolični) za 15,8/11,9 mmHg v primerjavi z znižanjem za 15,4/11,3 mmHg pri uporabi irbesartana/hidroklorotiazida, za 13,6/10,3 mmHg pri uporabi amlodipina/hidroklorotiazida in za 8,6/7,9 mmHg pri uporabi hidroklorotiazida v monoterapiji, pri čemer je bila varnost zdravila Sprimeo HCT podobna kot pri uporabi hidroklorotiazida v monoterapiji.

V študiji s 183 randomiziranimi bolniki s hudo hipertenzijo (s povprečnim diastoličnim krvnim tlakom v sedečem položaju ≥ 105 in < 120 mmHg) se je pokazalo, da je shema zdravljenja z aliskirenom in neobveznim dodajanjem 25 mg hidroklorotiazida varno in učinkovito znižala krvni tlak.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Aliskiren

Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1-3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2-3 %. obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo C_{max} za 85 % in AUC za 70 %. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47-51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

Presnova in izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34-41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (po peroralnem radioaktivnem odmerku je mogoče iz blata presteči 91 % odmerka). Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4. Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

Linearnost

Izpostavljenost aliskirenu je naraščala nekoliko bolj kot sorazmerno z višanjem odmerka. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje C_{max} . Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od sorazmernosti z višino odmerka, še niso pojasnili. Možen mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra (T_{max} približno 2 uri). Zvečanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju.

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumske proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Presnova in izločanje

Hidroklorotiazid se pretežno izloča v nespremenjeni obliki. V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Aliskiren/hidroklorotiazid

Po zaužitju tablet Primeo HCT doseže aliskiren najvišjo koncentracijo v plazmi mediano v 1 uri, hidroklorotiazid pa v 2,5 urah.

Hitrost in obseg absorpcije zdravila Primeo HCT ustrezata biološki uporabnosti aliskirena in hidroklorotiazida pri uporabi posameznih monoterapij. Pri zdravilu Primeo HCT so opazili podoben vpliv hrane kot pri posameznih monoterapijah.

Posebne skupine bolnikov

Pokazalo se je, da je zdravilo Primeo HCT učinkovito antihipertenzivno zdravljenje za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

Farmakokinetične lastnosti aliskirena pri bolnikih z blago do zmerno hudo boleznijo jeter niso bistveno spremenjene, zato pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagajanje začetnega odmerka zdravila Primeo HCT ni potrebno. O bolnikih s hudo okvaro jeter, ki jemljejo zdravilo Primeo HCT, ni podatkov. Zdravilo Primeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC. Zdravilo Primeo HCT kontraindicirano pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Sočasna uporaba zdravila Primeo HCT in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Farmakokinetiko aliskirena so ocenjevali pri bolnikih, ki so imeli končno ledvično odpoved in so se zdravili s hemodializo. Pri odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg aliskirena so bile razlike v farmakokinetiki aliskirena zelo majhne (razlika vrednosti C_{max} je bila manj kot 1,2-kratna, povečanje vrednosti AUC pa največ 1,6-kratno) v primerjavi z ustreznimi zdravimi osebami. Časovni raspored dialize ni bistveno vplival na farmakokinetiko aliskirena pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Če bolnik s končno ledvično odpovedjo potrebuje zdravljenje z aliskirenom, ni potrebno prilagajati odmerjanja. Kljub temu pa uporaba aliskirena ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pri starejših bolnikih prilagajanje začetnega odmerka zdravila Primeo HCT ni potrebno. Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z mlajšimi zdravimi prostovoljci.

Za pediatrično populacijo ni na voljo nobenih farmakokinetičnih podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakološke študije varnosti aliskirena niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponovljenih odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo draženja ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena. V 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših niso zasledili karcinogenega potenciala. Pri podganah je pri odmerku 1.500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno. Aliskiren ni izražal niti mutagenega potenciala niti znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti. Pri podganah ni vplival na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej.

Predklinično testiranje, na podlagi katerega bi lahko uporabljali hidroklorotiazid pri ljudeh, je obsegalo teste genotoksičnosti *in vitro* in študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja in karcinogenosti pri glodalcih. O hidroklorotiazidu so na voljo obsežni klinični podatki, ki so navedeni v ustreznih poglavjih.

Rezultati, ki so jih opazili v dveh študijah toksičnosti, 2-tedenski in 13-tedenski, so se ujemali s predhodnimi rezultati, ki so jih opazili pri uporabi aliskirena ali hidroklorotiazida v monoterapiji. Novih ali nepričakovanih rezultatov, ki bi bili pomembni za uporabo pri ljudeh, niso opazili. V 13-tedenski študiji toksičnosti pri podganah so opazili povečano vakuolizacijo celic v glomerulozni coni nadledvične žleze in sicer so to opazili pri živalih, ki so prejemale hidroklorotiazid, ne pa pri tistih, ki so prejemale samo aliskiren ali placebo. Nič ne kaže, da bi do teh opažanj prihajalo pogosteje pri uporabi kombinacije aliskiren/hidroklorotiazid, saj je bil pojav pri vseh živalih le minimalno izražen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
krospovidon
laktoza monohidrat
pšenični škrob
povidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
smukec

Obloga:

smukec
hipromeloza
makrogol
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PA/Alu/PVC - aluminija:

Posamična pakiranja vsebujejo po 7, 14, 28, 30, 50 ali 56 tablet.

Skupna pakiranja vsebujejo po 90, 98 ali 280 tablet.

Pretisni omoti iz PVC/poliklorotrifluoretilena (PCTFE) - aluminija:

Posamična pakiranja vsebujejo po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ali 98 tablet.

Posamična pakiranja (perforirani pretisni omoti za posamične odmerke) vsebujejo 56 x 1 tableto.

Skupna pakiranja vsebujejo po 280 tablet.

Skupna pakiranja (perforirani pretisni omoti za posamične odmerke) vsebujejo 98 x 1 tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/041-060

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

23.06.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

1. IME ZDRAVILA

Spimeo HCT 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi: Ena tableta vsebuje 50 mg laktoze monohidrata in 49 mg pšeničnega škroba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo rumena, bikonveksna ovalna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "CVV" na eni strani in "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Zdravilo Spimeo HCT je indicirano za bolnike, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, če uporabljajo samo aliskiren ali samo hidroklorotiazid.

Zdravilo Spimeo HCT je kot nadomestno zdravljenje indicirano za bolnike, katerih krvni tlak je ustrezno urejen s sočasno uporabo aliskirena in hidroklorotiazida v odmerkih, ki so enaki kot v kombiniranem zdravilu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek zdravila Spimeo HCT je ena tableta na dan. Zdravilo Spimeo HCT je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Spimeo HCT se ne sme jemati skupaj z grenivkinim sokom.

Antihipertenzivni učinek se večinoma pokaže v 1 tednu, največji učinek pa je večinoma mogoče opaziti v 4 tednih.

Odmerjanje pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z uporabo monoterapije z aliskirenom ali s hidroklorotiazidom

Pred prehodom na že pripravljeno kombinacijo zdravila je lahko priporočeno ločeno titriranje odmerkov vsake od posameznih sestavin. Kadar je to klinično primerno, velja razmisliti tudi o neposrednem prehodu z monoterapije na že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Zdravilo Spimeo HCT 300 mg/25 mg je mogoče uporabljati pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, če uporabljajo samo aliskiren v odmerku 300 mg ali samo hidroklorotiazid v odmerku 25 mg ali če uporabljajo zdravilo Spimeo HCT 300 mg/12,5 mg ali Spimeo HCT 150 mg/25 mg.

Če po 2-4 tednih zdravljenja krvni tlak še vedno ni urejen, je odmerek mogoče zvišati do največ 300 mg/25 mg zdravila Sprimeo HCT dnevno. Odmerek je treba prilagajati posameznemu bolniku glede na njegov klinični odziv.

Odmerjanje pri nadaljevalnem zdravljenju

Bolniki, ki jemljejo aliskiren in hidroklorotiazid v ločenih tabletah, lahko zaradi prikladnosti preidejo na uporabo že pripravljene kombinacije zdravila Sprimeo HCT, ki vsebuje enake odmerke sestavin.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Sprimeo HCT kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic Sprimeo(s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Sočasna uporaba zdravila Sprimeo HCT in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze (ACE) je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Sprimeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Priporočeni začetni odmerek aliskirena pri starejših bolnikih je 150 mg. Pri večini starejših bolnikov po povečanju odmerka na 300 mg ni opaznega klinično pomembnega dodatnega znižanja krvnega tlaka.

Pediatrični bolniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Sprimeo HCT pri otrocih in mladostnikih pod 18 let ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilne učinkovine ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1) ali za druge sulfonamidne snovi;
- anamneza angioedema zaradi aliskirena;
- dedni ali idiopatski angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6);
- anurija;
- huda okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m²);
- refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalcemija in simptomatska hiperurikemija;
- huda okvara jeter;
- sočasna uporaba aliskirena s ciklosporinom in itrakonazolom, ki sta zelo močna zaviralca P-glikoproteina (P-gp), in drugih močnih zaviralcev P-gp (na primer kinidina) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5);
- pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Pri dovzetnejših osebah so poročali o hipotenziji, sinkopi, možganski kapi, hiperkaliemiji in spremembah ledvične funkcije (vključno z akutno odpovedjo ledvic), zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (glejte poglavje 5.1). Iz tega razloga dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron s kombinirano uporabo aliskirena z zaviralcem ACE ali z zaviralcem angiotenzinskih receptorjev II ni priporočeno.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Srčno popuščanje

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih z resnim kongestivnim srčnim popuščanjem (funkcijskih razredov III-IV po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (New York Heart Association (NYHA))). Pri bolnikih s popuščanjem srca je treba zaradi omejenega obsega podatkov o klinični učinkovitosti in varnosti zdravilo Sprimeo HCT uporabljati previdno.

Angioedem

Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, opisovali angioedem oziroma simptome, ki kažejo na angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika).

Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev) (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so že imeli angioedem, je lahko tveganje za angioedem med zdravljenjem z aliskirenom povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pri predpisovanju aliskirena bolnikom, ki so že imeli angioedem, je zato potrebna previdnost. Poleg tega je treba take bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8), zlasti na začetku zdravljenja.

Če pride do angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Sprimeo HCT takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljeni. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

Bolniki s primanjkljajem natrija in/ali volumna telesnih tekočin

Pri bolnikih s primanjkljajem natrija in/ali hipovolemijo, na primer pri bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov, se lahko po uvedbi zdravljenja z zdravilom Sprimeo HCT pojavi simptomatska hipotenzija. Zdravilo Sprimeo HCT se sme uporabiti šele po ureditvi morebitnega že prisotnega primanjkljaja natrija in/ali hipovolemije.

Sprimeo

Elektrolitsko neravnovesje

Zdravljenje z zdravilom Sprimeo HCT je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerrenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Sprimeo HCT prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno. Čeprav pri uporabi tiazidnih diuretikov lahko pride do hipokaliemije, lahko sočasna uporaba aliskirena zmanjša hipokaliemijo, ki jo sicer povzročajo diuretiki. Tveganje za hipokaliemijo je večje pri bolnikih s cirozo jeter, pri bolnikih, pri katerih pride do obilnega izločanja urina, pri bolnikih, ki ne zaužijejo dovolj elektrolitov, in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kortikosteroide ali kortikotropin (ACTH) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Nasprotno pa v okviru izkušenj z aliskirenom po prihodu zdravila na trg so opazali zvišanje koncentracije kalija v serumu, ki jo je morda sprožila sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, ali nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkalozna ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Sprimeo HCT razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Ni dokazov, da bi zdravilo Sprimeo HCT zmanjševalo ali preprečevalo hiponatriemijo, ki jo sicer povzročajo diuretiki. Pomanjkanje kloridov je večinoma blago in zaradi njega običajno ni potrebno zdravljenje.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Sprimeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Sprimeo HCT prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Okvara ledvic in presaditev ledvice

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Sprimeo HCT, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu, vključno s koncentracijami kalija, kreatinina in sečne kisline. Sprimeo Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in pri bolnikih z anurijo je uporaba zdravila Sprimeo HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ni treba prilagajati odmerkov. Sprimeo

Izkušenj z uporabo zdravila Sprimeo HCT pri bolnikih, ki so jim pred kratkim presadili ledvico, ni.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, je potreba previdnost pri uporabi aliskirena pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezen srca, jeter, sladkorna bolezen ali bolezen ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana. Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Okvara jeter

Pri bolnikih z moteno funkcijo jeter ali s progresivno boleznijo jeter je treba tiazide uporabljati previdno, saj že pri majhnih spremembah ravnovesja tekočin in elektrolitov lahko pride do jetrne kome. Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter ni treba prilagajati začetnega odmerka. O uporabi zdravila Sprimeo HCT pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni podatkov. Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Sprimeo HCT kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pri bolnikih z okvaro jeter ni kliničnih izkušenj z zdravilom Sprimeo HCT.

Zmerni zaviralci P-gp

Sočasna uporaba 300 mg aliskirena in 200 mg ketokonazola ali 240 mg verapamila je povzročila 76-odstotno oziroma 97-odstotno zvečanje AUC aliskirena v plazmi. Zato je pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci P-gp, kot sta ketokonazol in verapamil, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke ter obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Stenoza ledvične arterije in renovaskularna hipertenzija

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi zdravila Sprimeo HCT ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pa tako kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

Sistemske eritematozne lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemske eritematozne lupus.

Metabolični in endokrini učinki

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Včasih je bolnikom s sladkorno boleznijo treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil. SprimeoPri bolnikih s sladkorno boleznijo je sočasna uporaba zdravila Sprimeo HCT in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Sprimeo HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Sprimeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Sprimeo HCT prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Sprimeo HCT pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitev zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitreje prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

Splošno

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Sprimeo HCT prekiniti.

Tako kot pri uporabi kateregakoli antihipertenzivnega zdravila lahko prekomerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Pri bolnikih lahko pride do preobčutljivostnih reakcij na hidroklorotiazid, vendar je verjetnost večja pri bolnikih z alergijo in astmo.

Pomožne snovi

Zdravilo Sprimeo HCT vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Sprimeo HCT vsebuje pšenični škrob. Primerno je za ljudi s celiakijo. Pacienti z alergijo na pšenico (ki je drugačna od celiakije) ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Informacije o interakcijah zdravila Sprimeo HCT

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu: Izgubljanje kalija zaradi hidroklorotiazida je omejeno zaradi delovanja aliskirena, ki varčuje s kalijem. Vendar je mogoče pričakovati, da bo uporaba drugih zdravil, ki povzročajo izgubljanje kalija in hipokaliemijo (na primer diuretikov, ki spodbujajo izločanje kalija, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline), še stopnjevala učinek hidroklorotiazida na kalij. V nasprotju pa sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Zdravila, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu: Pri uporabi zdravila Sprimeo HCT skupaj z zdravili, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu (na primer z glikozidi digitalisa in antiaritmiki), je priporočeno periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino in neselektivnimi NSAIDs: Tako kot druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Nesteroidna protivnetna zdravila lahko oslabijo diuretično in antihipertenzivno delovanje hidroklorotiazida.

Sočasna uporaba aliskirena in hidroklorotiazida z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi zdravila Sprimeo HCT z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

Druga antihipertenzivna zdravila: Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil lahko okrepi antihipertenzivno delovanje zdravila Sprimeo HCT.

Druge informacije o medsebojnem delovanju zdravil z aliskirenom

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah aliskirena, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, fenofibrat, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat, digoksin, metformin, amlodipin, atorvastatin, cimetidin in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih klinično pomembnih interakcij. Zato ni treba prilagajati odmerkov aliskirena oziroma navedenih sočasno uporabljenih zdravil.

Medsebojno delovanje s P-glikoproteinom: V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem. V klinični študiji je rifampicin, ki je induktor P-gp, zmanjšal biološko uporabnost aliskirena za približno 50 %. Drugi induktorji P-gp (šentjanževka) bi lahko zmanjšali biološko uporabnost aliskirena. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp tudi uravnava privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerje koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

Močni zaviralci P-gp: V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša C_{max} aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat, AUC pa približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri večjih odmerkih aliskirena. Pri zdravih osebah itrakonazol (100 mg) zviša AUC in C_{max} aliskirena (150 mg) za 6,5-krat oziroma 5,8-krat. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev P-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zmerni zaviralci P-gp: Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) ali verapamila (240 mg) in aliskirena (300 mg) je povzročila zvečanje AUC aliskirena za 76 % oziroma 97 %. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v prisotnosti ketokonazola ali verapamila se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom, z verapamilom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (klaritromicinom, telitromicinom, eritromicinom, amiodaronom).

Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp: Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in C_{max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %.

Zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov: Rezultati predkliničnih raziskav kažejo, da bi bil aliskiren lahko substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov, zato pri sočasni uporabi obstaja možnost medsebojnega delovanja med zaviralci transportnih polipeptidnega prenašalca organskih anionov in aliskirenom (glejte medsebojno delovanje z grenivkinim sokom).

Grenivkin sok: Uživanje grenivkega soka z aliskirenom je zmanjšalo AUC in znižalo C_{max} aliskirena. Sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 61 %, sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 300 mg pa je zmanjšala AUC aliskirena za 38 %. Do navedenega zmanjšanja AUC verjetno pride zato, ker grenivkin sok v gastrointestinalnem traktu zavira privzem aliskirena preko polipeptidnega prenašalca organskih anionov. Ker bi torej lahko prišlo do zmanjšanja terapevtskega učinka, se grenivkega soka ne sme uživati skupaj z zdravilom Sprimeo HCT.

Furosemid: Pri sočasni uporabi aliskirena s furosemidom se je AUC furosemida znižala za 28 %, C_{max} furosemida pa za 49 %. Zato je pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom priporočljivo spremljanje učinkov, da ne bi uporabljali premajhnih odmerkov v stanjih volumnske preobremenitve.

Varfarin: Učinkov aliskirena na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

Medsebojno delovanje s hrano: Pokazalo se je, da obroki z veliko vsebnostjo maščob bistveno zmanjšajo absorpcijo aliskirena.

Druge informacije o medsebojnem delovanju zdravil s hidroklorotiazidom

Naslednja zdravila lahko pri sočasni uporabi medsebojno delujejo s tiazidnimi diuretiki:

Litij: Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato zaradi hidroklorotiazida lahko pride do večjega tveganja za toksičnost litija. Sočasna uporaba litija in hidroklorotiazida ni priporočena. Če se izkaže, da je uporaba navedene kombinacije nujna, je v času sočasne uporabe priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes: Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo *torsades de pointes*, zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu: Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.

Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin): Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.

Digoksin ali ostali digitalisovi glikozidi: Lahko pride do pojava s tiazidi inducirane hipokaliemije ali hipomagneziemije - neželenih učinkov, ki povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzročata digitalis.

Vitamin D in kalcijeve soli: Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

Antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki): Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerek antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4). Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid: Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

Zdravila za zdravljenje protina: Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Antiholinergične zdravilne učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca: Antiholinergične zdravilne učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.

Amantadin: Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzročata amantadin.

Ionske izmenjevalne smole: Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.

Citotoksične zdravilne učinkovine: Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravilnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.

Nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic: Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek relaksantov skeletnih mišic, kot so derivati kurara.

Alkohol, barbiturati ali narkotiki: Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.

Metildopa: Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.

Jodirana kontrastna sredstva: Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Aliskiren ni bil teratogen pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so pri uporabi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povezovani s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri gestacijskem edemu, gestacijski hipertenziji ali preeklampsiji zaradi tveganja za zmanjšanje volumna plazme in placentalne hipoperfuzije, pri čemer ni pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri esencialni hipertenziji pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

S to kombinacijo niso opravili posebnih kliničnih študij, zato zdravila Sprimeo HCT ne smete uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti oziroma pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, poleg tega je kontraindiciran v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Pred načrtovanjem nosečnosti je treba preiti na ustrezno alternativno zdravljenje. V primeru, da se med zdravljenjem z zdravilom Sprimeo HCT izkaže, da je ženska noseča, je treba zdravljenje čimprej prekiniti.

Dojenje

SprimeoNi znano, ali se aliskiren izloča v materino mleko pri človeku. Aliskiren se je izločal v mleko doječih podgan.

Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka.

Uporaba zdravila Sprimeo HCT med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Sprimeo HCT v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Ni verjetno, da bi zdravilo Sprimeo HCT vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa je treba upoštevati, da lahko med jemanjem antihipertenzivnih zdravil občasno pride do omotičnosti ali dremavosti.

4.8 Neželeni učinki

Kombinacija aliskiren/hidroklorotiazid

Varnost zdravila Sprimeo HCT so ocenjevali v 9 kliničnih preskušanjih z več kot 3.900 bolniki, med katerimi je bilo več kot 700 bolnikov zdravljenih več kot 6 mesecev, 190 pa več kot 1 leto. Incidenca neželenih učinkov ni kazala nobene povezave s spolom, starostjo, z indeksom telesne mase ter z rasno ali etnično pripadnostjo. Pri zdravljenju z zdravilom Sprimeo HCT v odmerkih do 300 mg/25 mg je bila incidenca vseh neželenih učinkov skupaj podobna kot pri placebu. Neželeni učinki so bili na splošno blagi in prehodnega značaja. Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje le redko potrebno prekiniti. Najpogostejši neželeni učinek zdravila Sprimeo HCT je bila driska. Neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri uporabi ene od posameznih učinkovin zdravila Sprimeo HCT (aliskiren in hidroklortiazid), so naštetih v ustreznih odstavkih za posamezno učinkovino in se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Sprimeo HCT.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni prebavil
pogosti: driska

Driska: Driska je od odmerka odvisen neželeni učinek aliskirena. V kontroliranih preskušanjih je bila incidenca driske pri uporabi zdravila Sprimeo HCT 1,3 % v primerjavi z 1,4 % pri uporabi samo aliskirena oziroma z 1,9 % pri uporabi samo hidroklorotiazida.

Kalij v serumu: V velikih kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, sta bila nasprotujoča si učinka aliskirena (150 mg ali 300 mg) in hidroklorotiazida (12,5 mg ali 25 mg) na kalij v serumu približno v ravnovesju pri mnogih bolnikih, pri drugih pa lahko prevlada en od obeh učinkov. Pri bolnikih s tveganjem je za odkrivanje morebitnega elektrolitskega neravnovesja priporočeno periodično določanje koncentracije kalija v serumu v ustreznih intervalih (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Drugi podatki o posameznih sestavinah

Pri uporabi zdravila Sprimeo HCT lahko pride do drugih neželenih učinkov, ki so jih prej opisali pri uporabi katere od posameznih sestavin, tudi če jih v kliničnih preskušanjih niso opazili.

Aliskiren

Pri zdravljenju z aliskirenom v odmerkih do 300 mg je bila incidenca vseh neželenih učinkov skupaj podobna kot pri placebo. Neželeni učinki so bili na splošno blagi in prehodnega značaja. Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje le redko potrebno prekiniti. Najpogostejši neželeni učinek zdravila je bila driska.

V spodnji preglednici so prikazani znani neželeni učinki aliskirena po enakem dogovoru, kot je zgoraj opisan za že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Bolezni živčevja	
pogosti:	omotičnost
Žilne bolezni	
občasni:	hipotenzija
Bolezni prebavil	
pogosti:	driska
Bolezni imunskega sistema	
redki:	preobčutljivostne reakcije
Bolezni kože in podkožja	
občasni:	izpuščaj, hude kožne neželene reakcije (angl. severe cutaneous adverse reactions (SCAR)), vključno s toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijami ustne sluznice
redki:	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti:	artralgija
Bolezni sečil	
občasni:	akutna ledvična odpoved, okvara ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni:	periferni edemi
Preiskave	
pogosti:	hiperkaliemija
redki:	znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita
redki:	zvišana vrednost kreatinina v krvi

Med zdravljenjem z aliskirenom je prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij. V kontroliranih kliničnih preskušanjih je med zdravljenjem z aliskirenom redko prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij in sicer s pogostostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebo ali primerjalnimi zdravili.

Primere angioedema oziroma simptome, ki kažejo na angioedem, (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika) so opisovali tudi na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg. Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II).

Preobčutljivostne reakcije so opisovali tudi na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg.

V primeru znakov, ki bi nakazovali preobčutljivostno reakcijo/angioedem (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, izpuščaj, srbenje, koprivnico ali otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika, omotico), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so poročali o artralgiji. V nekaterih primerih se je artralgija pojavila v sklopu preobčutljivostne reakcije.

Hemoglobin in hematokrit: Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih učinkovinah, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) in zaviralci angiotenzinskih receptorjev II.

Kalij v serumu: Pri uporabi aliskirena so opažali zvišanje vrednosti kalija v serumu, ki ga lahko sproži sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS ali uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično disfunkcijo in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o perifernih edemih, zvišanju vrednosti kreatinina v krvi in o hudih kožnih neželenih reakcijah (angl. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), vključno s toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijami ustne sluznice.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid intenzivno predpisujejo že mnogo let, pogosto v precej višjih odmerkih, kot je prisoten v zdravilu Sprimeo HCT. Pri bolnikih, ki so se zdravili samostojno z tiazidnimi diuretiki, vključno z hidroklorotiazidom, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki:	trombocitopenija, včasih s purpuro
zelo redki:	agranulocitoza, depresija kostnega mozga, hemolitična anemija, levkopenija
neznana:	aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki:	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti:	hipokalemija
pogosti:	hiperurikemija, hipomagneziemija, hiponatriemija
redki:	hiperkalcemija, hiperglikemija, poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
zelo redki:	hipokloremična alkalozna
Psihiatrične motnje	
redki:	depresija, nespečnost/motnje spanja
Bolezni živcevja	
redki:	omotičnost, glavobol, parestezija
Očesne bolezni	
redki:	okvara vida
neznana:	akutni glavkom zaprtega zakotja
Srčne bolezni	
redki:	srčne aritmije
Žilne bolezni	
pogosti:	ortostatska hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo redki:	dihalna stiska (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
Bolezni prebavil	
pogosti:	zmanjšan apetit, blaga navzea in bruhanje
redki:	bolečine v trebuhu, obstipacija, diareja
zelo redki:	vnetje trebušne slinavke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
redki:	intrahepatična holestaza, ikterus
Bolezni kože in podkožja	
pogosti:	urtikarija in druge oblike izpuščaja
redki:	fotosenzitivne reakcije
zelo redki:	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza
neznana:	multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana:	krči v mišicah
Bolezni sečil	
neznana:	motnja delovanja ledvic, akutna odpoved ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosta:	impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
neznana:	Astenija, zvišana telesna temperatura
Preiskave	
zelo pogosti:	zvišane vrednosti holesterola in trigliceridov
redki:	glikozurija

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Sprimeo HCT ni na voljo nobenih podatkov. Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja bi bila glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija.

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo, hipokloremijo, hiponatriemijo) in z dehidracijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo glikozidov digitalisa ali določenih antiaritmičnih zdravil. Če pride do simptomatske hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje.

V študiji, ki so jo izvajali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo, je bil dializni očistek aliskirena nizek (< 2 % peroralnega očistka). Dializa torej ne zadošča za odpravljanje prevelike izpostavljenosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kombinacije zaviralca renina (aliskirena) z diuretiki (s hidroklorotiazidom), oznaka ATC: C09XA52

Zdravilo Sprimeo HCT združuje dve antihipertenzivni sestavini za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: aliskiren sodi v skupino neposrednih zaviralcev renina, hidroklorotiazid pa v skupino tiazidnih diuretikov. Kombinacija teh dveh snovi s komplementarnimi mehanizmi delovanja omogoča aditiven antihipertenzivni učinek, ki zniža krvni tlak v večji meri kot vsaka od posameznih sestavin samostojno.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden močan in selektiven neposreden zaviralec renina pri človeku.

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi učinkovinami, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje delovanja renina v plazmi, zdravljenje z aliskirenom zniža delovanje renina v plazmi pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen učinka na delovanje renina v plazmi zaenkrat ni znan.

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju aliskirena 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah). Pri odmerku 300 mg je bilo povprečno razmerje med najvišjimi in najnižjimi vrednostmi fluktuacije pri odzivu diastoličnega tlaka do 98 %. Po dveh tednih so opazili izraženost 85 do 90 % največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju (12 mesecev) in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti.

Na voljo so podatki študij kombiniranega zdravljenja, v katerih so aliskiren dodali zdravljenju z diuretikom hidroklorotiazidom, z zaviralcem kalcijevih kanalčkov amlodipinom in z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta atenololom. Navedene kombinacije so bile učinkovite in so jih bolniki dobro prenašali.

V 9-mesečni študiji, s katero so želeli dokazati, da aliskiren ni slabši kot ramipril, so pri 901 starejšem bolniku (≥ 65 let) z esencialno sistolično hipertenzijo primerjali učinkovitost in varnost zdravljenja na osnovi aliskirena in zdravljenja na osnovi ramiprila. Bolnikom so 36 tednov dajali aliskiren v odmerku 150 mg ali 300 mg na dan oziroma ramipril v odmerku 5 mg ali 10 mg na dan z možnostjo dodajanja hidroklorotiazida (v odmerku 12,5 mg ali 25 mg) od 12. tedna dalje in amlodipina (v odmerku 5 mg ali 10 mg) od 22. tedna dalje. V 12-tedenskem obdobju monoterapije z aliskirenom je prišlo do znižanja sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 14,0/5,1 mmHg v primerjavi z znižanjem za 11,6/3,6 mmHg pri uporabi ramiprila, skladno s tem, da aliskiren ni slabši v primerjavi z ramiprilom pri izbranem odmerjanju. Razlike v vrednostih sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka so bile statistično značilne. Prenašanje zdravila je bilo v obeh terapevtskih krakih primerljivo, vendar so o kašlju bolj pogosto poročali pri shemi z ramiprilom kot pri shemi z aliskirenom (14,2 % v primerjavi s 4,4 %), medtem ko je bila diareja bolj pogosta pri shemi z aliskirenom kot pri shemi z ramiprilom (6,6 % v primerjavi s 5,0 %).

V 8-tedenski študiji je pri 754 hipertenzivnih starejših (≥ 65 let) in zelo starih ($30\% \geq 75$ let) bolnikih aliskiren v odmerkih 75 mg, 150 mg in 300 mg znižal krvni tlak (sistolični in diastolični) statistično značilno bolj kot placebo. Z odmerkom 300 mg aliskirena v primerjavi s 150 mg aliskirena niso ugotovili dodatnega učinka na znižanje krvnega tlaka. Tako starejši kot zelo stari bolniki so vse tri odmerke dobro prenašali.

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščne vrednosti, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede delovanja renina v plazmi.

V 36-tedenski študiji pri 820 bolnikih z ishemično disfunkcijo levega prekata niso ugotovili sprememb prekatnega remodeliranja (ocenjenega s končnim sistoličnim volumnom v levem prekatu) z aliskirenom v primerjavi s placebom, dodanima osnovnemu zdravljenju.

Kombinirani deleži kardiovaskularnih smrti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovnih srčnih infarktov, možganskih kapi in reanimiranih primerov nenadne smrti so bili v skupini z aliskirenom podobni kot v skupini s placebom. Vendar je bil med bolniki, ki so prejeli aliskiren, delež hiperkaliemije, hipotenzije in motenega delovanja ledvic značilno večji kot v skupini, ki je prejela placebo.

Koristne učinke aliskirena za srčnožilni sistem in/ali ledvice so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim, randomiziranim preskušanjem, ki je vključevalo 8.606 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično boleznijo ledvic (dokazano s protemurijo in/ali s $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ter s sočasno srčnožilno boleznijo ali brez nje. Večina bolnikov je imela ob izhodišču urejen krvni tlak. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz srčnožilnih in ledvičnih zapletov.

V tej študiji so primerjali aliskiren 300 mg s placebom, pri čemer so enega ali drugega dodajali standardnemu zdravljenju, ki je vključevalo bodisi zaviralec encima angiotenzinske konvertaze ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev. Študijo so predčasno zaključili, ker ni kazalo, da bi aliskiren preiskovancem lahko koristil. Predčasni rezultati študije so pokazali, da je pri primarnem cilju opazovanja razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) 1,09 v prid placeba (s 95-odstotnim intervalom zaupanja 0,97, 1,22 in z dvosmerno vrednostjo $p=0,17$). Poleg tega so pri uporabi aliskirena v primerjavi s placebom opazali povečano pogostnost resnih neželenih izidov, in sicer zapletov na ledvicah (4,7 % v primerjavi s 3,3 %), hiperkaliemije (36,9 % v primerjavi s 27,1 %), hipotenzije (18,4 % v primerjavi s 14,6 %) in možganske kapi (2,7 % v primerjavi z 2,0 %). Pojavnost možganske kapi (brez smrtnega izida) je povečana pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da tekmujejo za vezavno mesto za Cl⁻ ione na skupnem prenašalcu Na⁺ in Cl⁻ ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Aliskiren/hidroklorotiazid

V kliničnih preskušanjih je več kot 3.900 hipertenzivnih bolnikov prejelo zdravilo Sprimeo HCT enkrat dnevno.

Pri hipertenzivnih bolnikih je jemanje zdravila Sprimeo HCT enkrat dnevno omogočilo od odmerka odvisno znižanje tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka in znižanje ohranilo ves čas 24-urnega odmernega intervala. Antihipertenzivno delovanje se večinoma pokaže v prvem tednu, največji učinek pa doseže v 4 tednih. Med dolgotrajnim zdravljenjem se je učinek zniževanja krvnega tlaka ohranil in ni bil odvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Antihipertenzivno delovanje enkratnega odmerka kombinacije zdravil je trajalo 24 ur.

Po prenehanju zdravljenja z aliskirenom (z dodanim hidroklorotiazidom ali brez njega) se je krvni tlak (v 3-4 tednih) postopoma vrnil na izhodiščne vrednosti, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek.

Zdravilo Sprimeo HCT so proučevali v preskušanju, kontroliranem s placebom; v katerem je bilo vključenih 2.762 hipertenzivnih bolnikov z diastoličnim krvnim tlakom ≥ 95 mmHg in < 110 mmHg (povprečna izhodiščna vrednost krvnega tlaka je bila 153,6/99,2 mmHg). V tej študiji je zdravilo Sprimeo HCT v odmerkih od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg povzročilo od odmerka odvisno znižanje krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega) od 17,6/11,9 mmHg do 21,2/14,3 mmHg glede na odmere, v primerjavi z znižanjem za 7,5/6,9 mmHg pri uporabi placeba. Poleg tega je bil največji obseg znižanja krvnega tlaka pri uporabi navedenih odmerkov kombinacije statistično večji kot pri uporabi ustreznih odmerkov aliskirena ali hidroklorotiazida samostojno. Uporaba kombinacije aliskirena in hidroklorotiazida je nevtralizirala reaktivno zvišanje delovanja renina v plazmi, ki ga sicer povzroča hidroklorotiazid.

Pri uporabi zdravila brez predhodnega stopnjevanja odmerkov z monoterapije se je pri hipertenzivnih bolnikih z izrazito zvišanim krvnim tlakom (s sistoličnim krvnim tlakom ≥ 160 mmHg in/ali z diastoličnim krvnim tlakom ≥ 100 mmHg) pokazalo, da je zdravilo Sprimeo HCT v odmerkih od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg pri statistično značilno večjem deležu bolnikov uravnilo sistolični/diastolični krvni tlak ($< 140/90$ mmHg) v primerjavi z uporabo posameznih monoterapij. V tej populaciji je zdravilo Sprimeo HCT v odmerkih od 150 mg/12,5 mg do 300 mg/25 mg povzročilo od odmerka odvisno znižanje krvnega tlaka od 20,6/12,4 mmHg do 24,8/14,5 mmHg, kar je bilo statistično značilno boljše kot pri uporabi posameznih monoterapij. Varnost kombiniranega zdravila je bila podobna kot pri uporabi posameznih monoterapij ne glede na izraženost hipertenzije ali na prisotnost ali odsotnost kardiovaskularnih tveganj. Pri uporabi kombiniranega zdravila je do hipotenzije in z njo povezanih dogodkov prišlo le občasno, pri tem ni prišlo do povečane incidence pri starejših bolnikih.

V študiji z 880 randomiziranimi bolniki, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje s 300 mg aliskirena, je uporaba kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida 300 mg/25 mg znižala sistolični/diastolični krvni tlak za 15,8/11,0 mmHg, kar je statistično značilno več kot pri uporabi 300 mg aliskirena v monoterapiji. V študiji s 722 randomiziranimi bolniki, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje s 25 mg hidroklorotiazida, je uporaba kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida 300 mg/25 mg znižala sistolični/diastolični krvni tlak za 16,78/10,7 mmHg, kar je statistično značilno več kot pri uporabi 25 mg hidroklorotiazida v monoterapiji.

V drugem kliničnem preskušanju so učinkovitost in varnost zdravila Sprimeo HCT ocenjevali tudi pri 489 debelih hipertenzivnih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje s 25 mg hidroklorotiazida (s sistoličnim/diastoličnim krvnim tlakom ob izhodišču 149,4/96,8 mmHg). V tej populaciji, katere zdravljenje je zelo zahtevno, je zdravilo Sprimeo HCT znižalo krvni tlak (sistolični/diastolični) za 15,8/11,9 mmHg v primerjavi z znižanjem za 15,4/11,3 mmHg pri uporabi irbesartana/hidroklorotiazida, za 13,6/10,3 mmHg pri uporabi amlodipina/hidroklorotiazida in za 8,6/7,9 mmHg pri uporabi hidroklorotiazida v monoterapiji, pri čemer je bila varnost zdravila Sprimeo HCT podobna kot pri uporabi hidroklorotiazida v monoterapiji.

V študiji s 183 randomiziranimi bolniki s hudo hipertenzijo (s povprečnim diastoličnim krvnim tlakom v sedečem položaju ≥ 105 in < 120 mmHg) se je pokazalo, da je shema zdravljenja z aliskirenom in neobveznim dodajanjem 25 mg hidroklorotiazida varno in učinkovito znižala krvni tlak.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Aliskiren

Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1-3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2-3 %. obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo C_{max} za 85 % in AUC za 70 %. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47-51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

Presnova in izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34-41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (po peroralnem radioaktivnem odmerku je mogoče iz blata presteči 91 % odmerka). Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4. Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

Linearnost

Izpostavljenost aliskirenu je naraščala nekoliko bolj kot sorazmerno z višanjem odmerka. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje C_{max} . Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od sorazmernosti z višino odmerka, še niso pojasnili. Možen mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra (T_{max} približno 2 uri). Zvečanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju.

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumske proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Presnova in izločanje

Hidroklorotiazid se pretežno izloča v nespremenjeni obliki. V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Aliskiren/hidroklorotiazid

Po zaužitju tablet Sprimeo HCT doseže aliskiren najvišjo koncentracijo v plazmi mediano v 1 uri, hidroklorotiazid pa v 2,5 urah.

Hitrost in obseg absorpcije zdravila Sprimeo HCT ustrežata biološki uporabnosti aliskirena in hidroklorotiazida pri uporabi posameznih monoterapij. Pri zdravilu Sprimeo HCT so opažali podoben vpliv hrane kot pri posameznih monoterapijah.

Posebne skupine bolnikov

Pokazalo se je, da je zdravilo Sprimeo HCT učinkovito antihipertenzivno zdravljenje za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

Farmakokinetične lastnosti aliskirena pri bolnikih z blago do zmerno hudo boleznijo jeter niso bistveno spremenjene, zato pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagajanje začetnega odmerka zdravila Sprimeo HCT ni potrebno. O bolnikih s hudo okvaro jeter, ki jemljejo zdravilo Sprimeo HCT, ni podatkov. Zdravilo Sprimeo HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opažali 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opažali 8-kratno povečanje AUC. Zdravilo Sprimeo HCT kontraindicirano pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Sočasna uporaba zdravila Sprimeo HCT in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Farmakokinetiko aliskirena so ocenjevali pri bolnikih, ki so imeli končno ledvično odpoved in so se zdravili s hemodializo. Pri odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg aliskirena so bile razlike v farmakokinetiki aliskirena zelo majhne (razlika vrednosti C_{max} je bila manj kot 1,2-kratna, povečanje vrednosti AUC pa največ 1,6-kratno) v primerjavi z ustreznimi zdravimi osebami. Časovni raspored dialize ni bistveno vplival na farmakokinetiko aliskirena pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Če bolnik s končno ledvično odpovedjo potrebuje zdravljenje z aliskirenom, ni potrebno prilagajati odmerjanja. Kljub temu pa uporaba aliskirena ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pri starejših bolnikih prilagajanje začetnega odmerka zdravila Sprimeo HCT ni potrebno. Omejeni podatki kažejo, da je sistemskega očistka hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z mlajšimi zdravimi prostovoljci.

Za pediatrično populacijo ni na voljo nobenih farmakokinetičnih podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakološke študije varnosti aliskirena niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponovljenih odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo draženja ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena. V 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših niso zasledili karcinogenega potenciala. Pri podganah je pri odmerku 1.500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno. Aliskiren ni izražal niti mutagenega potenciala niti znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti. Pri podganah ni vplival na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej.

Predklinično testiranje, na podlagi katerega bi lahko uporabljali hidroklorotiazid pri ljudeh, je obsegalo teste genotoksičnosti *in vitro* in študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja in karcinogenosti pri glodalcih. O hidroklorotiazidu so na voljo obsežni klinični podatki, ki so navedeni v ustreznih poglavjih.

Rezultati, ki so jih opazili v dveh študijah toksičnosti, 2-tedenski in 13-tedenski, so se ujemali s predhodnimi rezultati, ki so jih opazili pri uporabi aliskirena ali hidroklorotiazida v monoterapiji. Novih ali nepričakovanih rezultatov, ki bi bili pomembni za uporabo pri ljudeh, niso opazili. V 13-tedenski študiji toksičnosti pri podganah so opazili povečano vakuolizacijo celic v glomerulozni coni nadledvične žleze in sicer so to opazili pri živalih, ki so prejemale hidroklorotiazid, ne pa pri tistih, ki so prejemale samo aliskiren ali placebo. Nič ne kaže, da bi do teh opažanj prihajalo pogosteje pri uporabi kombinacije aliskiren/hidroklorotiazid, saj je bil pojav pri vseh živalih le minimalno izražen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
krospovidon
laktoza monohidrat
pšenični škrob
povidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
smukec

Obloga:

smukec
hipromeloza
makrogol
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PA/Alu/PVC - aluminija:

Posamična pakiranja vsebujejo po 7, 14, 28, 30, 50 ali 56 tablet.

Skupna pakiranja vsebujejo po 90, 98 ali 280 tablet.

Pretisni omoti iz PVC/poliklorotrifluoretilena (PCTFE) - aluminija:

Posamična pakiranja vsebujejo po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ali 98 tablet.

Posamična pakiranja (perforirani pretisni omoti za posamične odmerke) vsebujejo 56 x 1 tableto.

Skupna pakiranja vsebujejo po 280 tablet.

Skupna pakiranja (perforirani pretisni omoti za posamične odmerke) vsebujejo 98 x 1 tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/061-080

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

23.06.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernico CHMP o sistemih za obvladovanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini je treba posodobljen RMP predložiti hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- po prejemu novih informacij, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja,
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja),
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.

- **POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **OBVEZNOST IZVEDBE UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okvirju izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo predložil končne rezultate in poročilo o aktivni fazi študije ALTITUDE, ko bodo na voljo.	31. julij 2012
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo predložil posodobljen načrt za obvladovanje tveganja (RMP), ki bo ustrezno opisoval vse, kar zadeva varnost, farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, z namenom ugotavljanja, karakterizacije, preprečevanja ali zmanjševanja tveganja.	V roku enega meseca po odobritvi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PVC/PCTFE

1. IME ZDRAVILA

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/010	7 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/011	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/012	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/013	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/014	50 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/015	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/016	56 filmsko obloženih tablet (56x1; perforirani pretisni omoti za posamične odmerke)
EU/1/11/683/017	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/018	98 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PA/ALU/PVC

1. IME ZDRAVILA

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(E) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/001	7 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/002	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/003	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/004	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/005	50 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/006	56 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (PVC/PCTFE ALI PA/ALU/PVC)

PRETISNI OMOT (KOLEDARSKO PAKIRANJE) (PVC/PCTFE ALI PA/ALU/PVC)

1. IME ZDRAVILA

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek

torek

sreda

četrtek

petek

sobota

nedelja

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA V SKUPNEM PAKIRANJU, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PVC/PCTFE (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 20 škatlami po 14 tablet
49 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 2 škatlami po 49 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/020	280 filmsko obloženih tablet (20x14)
EU/1/11/683/019	98 filmsko obloženih tablet (2x49; perforirani pretisni omoti za posamične odmerke)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA V SKUPNEM PAKIRANJU, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PA/ALU/PVC (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)

1. IME ZDRAVILA

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 20 škatlami po 14 tablet
30 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja s 3 škatlami po 30 tablet
49 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 2 škatlami po 49 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/009	280 filmsko obloženih tablet (20x14)
EU/1/11/683/007	90 filmsko obloženih tablet (3x30)
EU/1/11/683/008	98 filmsko obloženih tablet (2x49)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PVC/PCTFE (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

98 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 2 škatlami po 49 tablet
280 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 20 škatlami po 14 tablet

5. POSTOPEK IN POTRDI UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/019	98 filmsko obloženih tablet (2x49; perforirani pretisni omoti za posamične odmerke)
EU/1/11/683/020	280 filmsko obloženih tablet (20x14)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PA/ALU/PVC (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

98 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 2 škatlama po 49 tablet
280 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 20 škatlami po 14 tablet
90 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje s 3 škatlami po 30 tablet

5. POSTOPEK IN POT (I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/008	98 filmsko obloženih tablet (2x49)
EU/1/11/683/009	280 filmsko obloženih tablet (20x14)
EU/1/11/683/007	90 filmsko obloženih tablet (3x30)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PVC/PCTFE****1. IME ZDRAVILA**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/030	7 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/031	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/032	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/033	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/034	50 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/035	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/036	56 filmsko obloženih tablet (56x1; perforirani pretisni omoti za posamične odmerke)
EU/1/11/683/037	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/038	98 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PA/ALU/PVC

1. IME ZDRAVILA

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT (I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/021	7 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/022	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/023	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/024	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/025	50 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/026	56 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (PVC/PCTFE ALI PA/ALU/PVC)

PRETISNI OMOT (KOLEDARSKO PAKIRANJE) (PVC/PCTFE ALI PA/ALU/PVC)

1. IME ZDRAVILA

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek

torek

sreda

četrtek

petek

sobota

nedelja

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA V SKUPNEM PAKIRANJU, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PVC/PCTFE (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)

1. IME ZDRAVILA

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 20 škatlami po 14 tablet
49 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 2 škatlami po 49 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/040	280 filmsko obloženih tablet (20x14)
EU/1/11/683/039	98 filmsko obloženih tablet (2x49; perforirani pretisni omoti za posamične odmerke)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA V SKUPNEM PAKIRANJU, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PA/ALU/PVC (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)

1. IME ZDRAVILA

Primeo HCT 150 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 20 škatlami po 14 tablet
30 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja s 3 škatlami po 30 tablet
49 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 2 škatlami po 49 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/029	280 filmsko obloženih tablet (20x14)
EU/1/11/683/027	90 filmsko obloženih tablet (3x30)
EU/1/11/683/028	98 filmsko obloženih tablet (2x49)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PVC/PCTFE (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

98 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 2 škatlami po 49 tablet
280 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 20 škatlami po 14 tablet

5. POSTOPEK IN POTRDI UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/039	98 filmsko obloženih tablet (2x49; perforirani pretisni omoti za posamične odmerke)
EU/1/11/683/040	280 filmsko obloženih tablet (20x14)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PA/ALU/PVC (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)

1. IME ZDRAVILA

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

98 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 2 škatlama po 49 tablet
280 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 20 škatlami po 14 tablet
90 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje s 3 škatlami po 30 tablet

5. POSTOPEK IN POT (I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/028	98 filmsko obloženih tablet (2x49)
EU/1/11/683/029	280 filmsko obloženih tablet (20x14)
EU/1/11/683/027	90 filmsko obloženih tablet (3x30)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 150 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PVC/PCTFE

1. IME ZDRAVILA

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/050	7 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/051	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/052	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/053	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/054	50 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/055	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/056	56 filmsko obloženih tablet (56x1; perforirani pretisni omoti za posamične odmerke)
EU/1/11/683/057	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/058	98 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PA/ALU/PVC

1. IME ZDRAVILA

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT (I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/041	7 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/042	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/043	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/044	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/045	50 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/046	56 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (PVC/PCTFE ALI PA/ALU/PVC)

PRETISNI OMOT (KOLEDARSKO PAKIRANJE) (PVC/PCTFE ALI PA/ALU/PVC)

1. IME ZDRAVILA

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek

torek

sreda

četrtek

petek

sobota

nedelja

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA V SKUPNEM PAKIRANJU, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PVC/PCTFE (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 20 škatlami po 14 tablet
49 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 2 škatlami po 49 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/060	280 filmsko obloženih tablet (20x14)
EU/1/11/683/059	98 filmsko obloženih tablet (2x49; perforirani pretisni omoti za posamične odmerke)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA V SKUPNEM PAKIRANJU, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PA/ALU/PVC (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)

1. IME ZDRAVILA

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 20 škatlami po 14 tablet
30 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja s 3 škatlami po 30 tablet
49 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 2 škatlami po 49 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/049	280 filmsko obloženih tablet (20x14)
EU/1/11/683/047	90 filmsko obloženih tablet (3x30)
EU/1/11/683/048	98 filmsko obloženih tablet (2x49)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PVC/PCTFE (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

98 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 2 škatlami po 49 tablet
280 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 20 škatlami po 14 tablet

5. POSTOPEK IN POTRDI UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/059	98 filmsko obloženih tablet (2x49; perforirani pretisni omoti za posamične odmerke)
EU/1/11/683/060	280 filmsko obloženih tablet (20x14)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PA/ALU/PVC (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

98 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 2 škatlama po 49 tablet
280 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 20 škatlami po 14 tablet
90 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje s 3 škatlami po 30 tablet

5. POSTOPEK IN POT (I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/048	98 filmsko obloženih tablet (2x49)
EU/1/11/683/049	280 filmsko obloženih tablet (20x14)
EU/1/11/683/047	90 filmsko obloženih tablet (3x30)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PVC/PCTFE

1. IME ZDRAVILA

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/070	7 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/071	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/072	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/073	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/074	50 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/075	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/076	56 filmsko obloženih tablet (56x1; perforirani pretisni omoti za posamične odmerke)
EU/1/11/683/077	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/078	98 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PA/ALU/PVC

1. IME ZDRAVILA

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT (I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/061	7 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/062	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/063	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/064	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/065	50 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/683/066	56 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (PVC/PCTFE ALI PA/ALU/PVC)

PRETISNI OMOT (KOLEDARSKO PAKIRANJE) (PVC/PCTFE ALI PA/ALU/PVC)

1. IME ZDRAVILA

Spriemo HCT 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA V SKUPNEM PAKIRANJU, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PVC/PCTFE (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)

1. IME ZDRAVILA

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 20 škatlami po 14 tablet
49 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 2 škatlami po 49 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/080	280 filmsko obloženih tablet (20x14)
EU/1/11/683/079	98 filmsko obloženih tablet (2x49; perforirani pretisni omoti za posamične odmerke)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA V SKUPNEM PAKIRANJU, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PA/ALU/PVC (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)

1. IME ZDRAVILA

Primeo HCT 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 20 škatlami po 14 tablet
30 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja s 3 škatlami po 30 tablet
49 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 2 škatlami po 49 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/069	280 filmsko obloženih tablet (20x14)
EU/1/11/683/067	90 filmsko obloženih tablet (3x30)
EU/1/11/683/068	98 filmsko obloženih tablet (2x49)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PVC/PCTFE (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklortoiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

98 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 2 škatlami po 49 tablet
280 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 20 škatlami po 14 tablet

5. POSTOPEK IN POTRDI UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/079	98 filmsko obloženih tablet (2x49; perforirani pretisni omoti za posamične odmerke)
EU/1/11/683/080	280 filmsko obloženih tablet (20x14)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE PRETISNE OMOTE IZ PA/ALU/PVC (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)

1. IME ZDRAVILA

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in pšenični škrob.
Za več podatkov glejte priložena navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

98 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 2 škatlama po 49 tablet
280 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 20 škatlami po 14 tablet
90 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje s 3 škatlami po 30 tablet

5. POSTOPEK IN POT (I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/683/068	98 filmsko obloženih tablet (2x49)
EU/1/11/683/069	280 filmsko obloženih tablet (20x14)
EU/1/11/683/067	90 filmsko obloženih tablet (3x30)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprimeo HCT 300 mg/25 mg

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Primeo HCT 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Primeo HCT 150 mg/25 mg filmsko obložene tablete
Primeo HCT 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Primeo HCT 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/hiroklorotiazid

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovo prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Primeo HCT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Primeo HCT
3. Kako jemati zdravilo Primeo HCT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Primeo HCT
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO PRIMEO HCT IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Tablete Primeo HCT vsebujejo dve zdravilni učinkovini, imenovani aliskiren in hidroklorotiazid. Obe učinkovini pomagata uravnati visok krvni tlak (hipertenzijo).

Aliskiren je učinkovina, ki sodi v novo skupino zdravil z imenom zaviralci renina. Ta zdravila zmanjšujejo količino angiotenzina II, ki nastaja v telesu. Angiotenzin II povzroči, da se krvne žile stisnejo, kar zviša krvni tlak. Zmanjšanje količine angiotenzina II omogoči krvnim žilam, da se sprostijo, kar zniža krvni tlak.

Hidroklorotiazid sodi v skupino zdravil z imenom tiazidni diuretiki. Hidroklorotiazid povečuje odvajanje vode, kar tudi zniža krvni tlak.

Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če to traja dolgo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah in lahko povzroči možgansko kap, srčno popuščanje, srčni infarkt ali odpoved ledvic. Zniževanje krvnega tlaka na normalne vrednosti zmanjšuje tveganje, da bi prišlo do navedenih bolezni.

Zdravilo Primeo HCT je namenjeno zdravljenju visokega krvnega tlaka.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO SPRIMEO HCT

Ne jemljite zdravila Sprimeo HCT

- če ste alergični (preobčutljivi) na aliskiren ali hidroklorotiazid, na sulfonamidna zdravila (zdravila za zdravljenje okužb prsnega koša ali sečil) ali na katerokoli sestavino zdravila Sprimeo HCT. Če mislite, da bi lahko bili alergični, ne jemljite zdravila Sprimeo HCT in se posvetujte z zdravnikom,
- če ste imeli katero od naslednjih oblik angioedema (težave z dihanjem ali s požiranjem ali otekanje obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika):
 - angioedem v času jemanja aliskirena;
 - prirojeni angioedem;
 - angioedem brez znanega vzroka;
- če ste noseči več kot 3 mesece. (Zdravilu Sprimeo HCT se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti - glejte poglavje Nosečnost),
- če ste med tretjim in devetim mesecem nosečnosti,
- če imate resne težave z jetri ali ledvicami,
- če ne morete izločati urina (anurija),
- če sta vaši ravni kalija ali natrija v krvi prenizki kljub zdravljenju,
- če je vaša raven kalcija v krvi previsoka kljub zdravljenju,
- če imate protin (se vam v sklepih nabirajo kristali sečne kisline),
- če jemljete ciklosporin (zdravilo, ki se ga uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve organa ali pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu), itrakonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb) ali če jemljete kinidin (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma),
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - "zaviralci encima angiotenzinske konvertaze" kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
 - ali
 - "zaviralci angiotenzinskih receptorjev 2", kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno.

Če kaj od navedenega velja za vas, ne jemljite zdravila Sprimeo HCT in se posvetujte s svojim zdravnikom.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Sprimeo HCT

- če imate okvarjeno delovanje ledvic bo vaš zdravnik pozorno premislil, ali je zdravilo Sprimeo HCT primerno za vas in vas bo mogoče želel pozorno spremljati,
- če so vam presadili ledvico,
- če imate težave z jetri,
- če imate težave s srcem,
- če pride do angioedema (težav z dihanjem ali s požiranjem ali do otekanja obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika). V tem primeru prenehajte jemati zdravilo Sprimeo HCT in obvestite zdravnika,
- če imate sladkorno bolezen (visoke vrednosti sladkorja v krvi),
- če imate v krvi visoko koncentracijo holesterola ali trigliceridov,
- če imate bolezen, ki se imenuje eritematozni lupus (tudi "lupus" ali SLE"),
- če imate alergijo ali astmo,

- če jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - “zaviralci encima angiotenzinske konvertaze” kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
 - ali
 - “zaviralci angiotenzinskih receptorjev 2”, kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno,
- če se držite diete z nizko vsebnostjo soli,
- če imate znake in simptome, kot so nenavadna žeja, suha usta, splošna oslabeledost, bolezenska zaspanost, bolečine ali krči v mišicah, slabost, bruhanje ali nenavadno hiter srčni utrip, kar lahko kaže na prekomerno delovanje hidroklorotiazida (ki je sestavina zdravila Sprimeo HCT).
- če imate po izpostavljanju soncu kožne reakcije, npr. izpuščaj,
- če se vam poslabša vid ali vas začne boleti oko. To sta lahko simptoma povečanega tlaka v očesu in se lahko pojavita v nekaj urah do nekaj tednih jemanja zdravila Sprimeo HCT. Če tega ne zdravimo, lahko pride do trajne okvare vida.

Če kaj od navedenega velja za vas, povejte svojemu zdravniku.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila Sprimeo HCT ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti. Zdravila pa ne smete jemati, če ste več kot 3 mesece noseči, ker lahko jemanje v tem obdobju povzroči resno škodo vašemu otroku (glejte poglavje “Nosečnost in dojenje”).

Uporaba zdravila Sprimeo HCT pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti ni priporočena.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Posebno pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete naslednja zdravila:

- litij (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst depresij),
- zdravila ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi. Med njimi so kalijeve nadomestki ali soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin,
- zdravila, ki lahko znižajo količino kalija v krvi, kot so diuretiki (tablete za odvajanje vode), kortikosteroidi, odvajala, karbenoksolon, amfotericin ali penicilin G,
- zdravila, ki lahko sprožijo “torsades de pointes” (nepravilen srčni ritem), kot so antiaritmiki (zdravila za zdravljenje težav s srcem) in nekateri antipsihotiki,
- zdravila, ki lahko znižajo količino natrija v krvi, kot so antidepresivi, antipsihotiki in antiepileptiki (karbamazepin),
- zdravila za lajšanje bolečin, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci Cox-2),
- zdravila za znižanje krvnega tlaka, vključno z metildopo,
- zdravila za zvišanje krvnega tlaka, kot sta noradrenalin ali adrenalin,
- digoksin ali druge glikozide digitalisa (zdravila za zdravljenje težav s srcem),
- vitamin D in kalcijeve soli,
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralnih zdravil, kot je metformin, ali insulini),
- zdravila, ki lahko zvišajo raven sladkorja v krvi (zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, diazoksid),
- zdravila za zdravljenje protina, na primer alopurinol,
- antiholinergična zdravila (zdravila za zdravljenje različnih motenj, kot so želodčne in črevesne kolike, krči sečnega mehurja, astma, potovalna bolezen, mišični krči, Parkinsonova bolezen in kot dodatek pri anesteziji),
- amantadin (zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ki ga uporabljamo tudi pri zdravljenju ali preprečevanju določenih bolezni, ki jih povzročajo virusi),

- holestiramin, holestipol ali druge izmenjevalne smole (snovi, ki jih uporabljamo predvsem za zdravljenje visokih ravni lipidov v krvi),
- citotoksična zdravila (za zdravljenje raka), kot sta metotreksat ali ciklofosamid,
- mišičnih relaksantov (zdravil za sproščanje mišic, ki jih uporabljajo med operacijami),
- alkohol, uspavalne tablete in anestetike (zdravila, ki omogočajo bolnikom, da prestanejo operacije in druge posege),
- jodirana kontrastna sredstva (sredstva, ki jih uporabljajo pri slikovnih preiskavah),
- zdravila za artritis.

Morda vam bo moral zdravnik spremeniti odmerke ali svetovati druge previdnostne ukrepe ali pa oboje, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- furosemid, to je zdravilo, ki sodi v skupino zdravil imenovano diuretiki ali tablete za odvajanje vode, zaradi katerih se poveča količina urina, ki nastaja v telesu;
- nekatera od zdravil za zdravljenje okužb, na primer ketokonazol;
- verapamil, zdravilo za zniževanje visokega krvnega tlaka, uravnavanje srčnega ritma ali za zdravljenje angine pectoris.

Jemanje zdravila Sprimeo HCT skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Sprimeo HCT je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Sprimeo HCT ne jemljite skupaj z grenivkinim sokom.

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem zdravila Sprimeo HCT še preden zanosite oziroma takoj, ko ugotovite, da ste noseči in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Sprimeo HCT. Jemanje zdravila Sprimeo HCT med nosečnostjo ni priporočljivo, ko pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

SprimeoSprimeo

Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem. Zdravljenje z zdravilom Sprimeo HCT ni priporočljivo za doječe matere. Če želite dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Kot mnoga druga zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka, lahko tudi to zdravilo povzroča omotičnost. Če pri vas prihaja do tega simptoma, ne vozite, ne uporabljajte orodij in ne upravljajte strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Sprimeo HCT

Zdravilo Sprimeo HCT vsebuje laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Sprimeo HCT vsebuje pšenični škrob. Primerno je za ljudi s celiakijo. Pacienti z alergijo na pšenico (ki je drugačna od celiakije) ne smejo jemati tega zdravila.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO SPRIMEO HCT

Pri jemanju zdravila Sprimeo HCT natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni odmerek zdravila Sprimeo HCT je ena tableta na dan. Tableto pogoltnite celo z malo vode. Zdravilo Sprimeo HCT je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Sprimeo HCT ne jemljite skupaj z grenivkinim sokom. Med zdravljenjem vam zdravnik lahko spremeni odmerek glede na odziv vašega krvnega tlaka.

Zdravilo Sprimeo HCT so vam morda predpisali zato, ker vaše predhodno zdravljenje ni dovolj znižalo krvnega tlaka. V tem primeru vam bo zdravnik povedal, kako preiti s predhodnega zdravljenja na uporabo zdravila Sprimeo HCT.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sprimeo HCT, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli več tablet zdravila Sprimeo HCT, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Sprimeo HCT

Če pozabite vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite takoj, ko se spomnite nanj in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preprosto vzemite samo naslednji odmerek ob običajnem času. **Ne** vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Ne prenehajte jemati tega zdravila, tudi če se počutite dobro (razen če vam tako naroči zdravnik). Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo s tem povezanih težav. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost neželenih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Sprimeo HCT neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. Morda boste morali prenehati z jemanjem zdravila Sprimeo HCT.

V kliničnih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Sprimeo HCT, opisali naslednje neželene učinke:

Pogosti (pojavi se pri manj kot 1 od 10 bolnikov):

- driska.

Kot pri uporabi katerekoli kombinacije dveh zdravilnih učinkovin, ni mogoče izključiti možnosti neželenih učinkov, ki so povezani s posameznimi sestavinami.

Aliskiren:

Pogosti (pojavi se pri manj kot 1 od 10 bolnikov):

- driska,
- bolečine v sklepih (artralgija),
- zvišana raven kalija v krvi,
- omotičnost.

Občasni (pojavi se pri manj kot 1 od 100 bolnikov):

- kožni izpuščaj (to je lahko tudi znak alergijskih reakcij ali angioedema - glejte "Redki" neželeni učinki, spodaj),
- težave z ledvicami, vključno z akutno ledvično odpovedjo (zelo zmanjšanim nastajanjem urina),
- otekanje rok, gležnjev ali stopal (periferni edemi),
- hude kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza in/ali reakcije ustne sluznice - rdeča koža, nastajanje mehurjev na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura),
- nizek krvni tlak.

Redki (pojavi se pri manj kot 1 od 1.000 bolnikov):

- alergijske reakcije (preobčutljivost) in angioedem (med njegovimi simptomi so lahko oteženo dihanje ali požiranje, izpuščaj, srbenje, koprivnica ali otekanje v obraz, roke in stopala, oči, ustnice in/ali jezik, omotica),
- zvišana raven kreatinina v krvi.

Hidroklorotiazid:

Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- znižana raven kalija v krvi,
- zvišana raven lipidov v krvi.

Pogosti (pojavi se pri manj kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišana raven sečne kisline v krvi,
- znižana raven magnezija v krvi,
- znižana raven natrija v krvi,
- omotičnost, izguba zavesti pri vstajanju,
- zmanjšan apetit,
- slabost in bruhanje,
- srbeč izpuščaj in druge vrste izpuščaja,
- nezmožnost doseganja ali ohranjanja erekcije.

Redki (pojavi se pri manj kot 1 od 1.000 bolnikov):

- nizka raven trombocitov v krvi (včasih s krvavitvami ali s podkožnimi podplutbami),
- visoka raven kalcija v krvi,
- visoka raven sladkorja v krvi,
- poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni,
- žalostno razpoloženje (depresija),
- motnje spanja,
- omotičnost,
- glavobol,
- mravljinčenje ali odrevenelost,
- motnje vida,
- nepravilen srčni utrip,
- bolečine v trebuhu,
- zapeka,
- diareja,
- bolezni jeter, ki jih lahko spremljajo rumena koža in oči,
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo,
- sladkor v urinu.

Zelo redki (pojavi se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov):

- zvišana telesna temperatura, vneto žrelo ali razjede v ustih, pogostejše okužbe (pomanjkanje ali znižana koncentracija levkocitov),
- bleda koža, utrujenost, zadihanost, temno obarvan urin (hemolitična anemija),
- izpuščaj, srbenje, koprivnica, oteženo dihanje ali požiranje, omotičnost (preobčutljivostne reakcije),
- zmedenost, utrujenost, trzanje mišic in mišični krči, hitro dihanje (hipokloremična alkaloz),
- oteženo dihanje z zvišano telesno temperaturo, kašelj, piskajoče dihanje, zadihanost (dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom),
- huda bolečina v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke),
- izpuščaj po obrazu, bolečine v sklepih, težave z mišicami, zvišana telesna temperatura (eritematozni lupus),
- vnetje krvnih žil s simptomi, kot so izpuščaj, vijolično-rdeče pike, zvišana telesna temperatura (vaskulitis),
- huda kožna bolezen, ki povzroča izpuščaj, rdečino kože in mehurjast izpuščaj na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože in zvišano telesno temperaturo (toksična epidermalna nekroliza).

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- šibkost,
- podplutbe in pogoste okužbe (aplastična anemija),
- poslabšanje vida ali bolečina v očeh zaradi visokega očesnega tlaka (možni znaki akutnega glavkoma zaprtega zakotja),
- huda kožna bolezen, pri kateri pride od izpuščaja, rdeče kože, pojavljanja mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenja kože, zvišanja telesne temperature (multiformni eritem),
- mišični krči,
- zelo zmanjšano izločanje urina (možni znaki ledvične bolezni ali odpovedi ledvic), šibkost (astenija),
- zvišana telesna temperatura.

PrimeoPrimeo

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA PRIMEO HCT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Primeo HCT ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Sprimeo HCT

- Vsaka filmsko obložena tableta Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida. Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, krospovidon, monohidrat laktoze, pšenični škrob, povidon, magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, smukec, hipromeloza, makrogol, titanov dioksid (E171).
- Vsaka filmsko obložena tableta Sprimeo HCT 150 mg/25 mg vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklorotiazida. Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, krospovidon, monohidrat laktoze, pšenični škrob, povidon, magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, smukec, hipromeloza, makrogol, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172).
- Vsaka filmsko obložena tableta Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 12,5 mg hidroklorotiazida. Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, krospovidon, monohidrat laktoze, pšenični škrob, povidon, magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, smukec, hipromeloza, makrogol, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).
- Vsaka filmsko obložena tableta Sprimeo HCT 300 mg/25 mg vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata) in 25 mg hidroklorotiazida. Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, krospovidon, monohidrat laktoze, pšenični škrob, povidon, magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, smukec, hipromeloza, makrogol, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Sprimeo HCT in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete Sprimeo HCT 150 mg/12,5 mg so bele ovalne filmsko obložene tablete z oznako "LCP" na eni strani in "NVR" na drugi.

Filmsko obložene tablete Sprimeo HCT 150 mg/25 mg so blede rumene ovalne filmsko obložene tablete z oznako "CLL" na eni strani in "NVR" na drugi.

Filmsko obložene tablete Sprimeo HCT 300 mg/12,5 mg so vijoličasto bele ovalne filmsko obložene tablete z oznako "CVI" na eni strani in "NVR" na drugi.

Filmsko obložene tablete Sprimeo HCT 300 mg/25 mg so svetlo rumene ovalne filmsko obložene tablete z oznako "CVV" na eni strani in "NVR" na drugi.

Zdravilo Sprimeo HCT je na voljo v pakiranjih po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ali 98 tablet. Pakiranja, ki vsebujejo 90 (3x30), 98 (2x49) ali 280 (20x14) tablet, so skupna pakiranja.

Na vašem trgu morda ni vseh navedenih pakiranj ali jakosti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet