

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sprimeo 150 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Lys pink, udadbuget, rund tablet, præget med "IL" på den ene side og "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis af Sprimeo er 150 mg én gang dagligt. Hos patienter med utilstrækkeligt kontrolleret blodtryk kan dosis øges til 300 mg én gang dagligt.

Den antihypertensive effekt er til stede i betydelig grad inden for to uger (85-90 %) efter initiering af behandling med 150 mg en gang dagligt.

Sprimeo kan anvendes alene eller kombineres med andre antihypertensiva dog ikke i kombination med angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere eller angiotensin-II receptorblokkere (ARB) hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min./1,73 m²) (se pkt 4.3, 4.4 og 5.1).

Sprimeo bør tages med et let måltid mad én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Grapefrugtjuice må ikke tages sammen med Sprimeo.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Sprimeo anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min./1,73 m²). Samtidig brug af Sprimeo og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre patienter (over 65 år)

Til ældre patienter er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Pædiatriske patienter (under 18 år)

Primeo bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.

Arvelig eller idiopatisk angioødem.

2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).

Brug af aliskiren sammen med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein- (P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (f.eks. quinidin) er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Anvendelse af aliskiren sammen med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Aliskiren bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært hjertesvigt (New York Heart Association [NYHA] klasse III-IV).

Ved alvorlig og vedvarende diarré bør behandling med Primeo stoppes.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, syncope, apopleksi, hyperkaliæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved kombination af aliskiren med en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer eller en angiotensin-II receptorblokker (ARB) frarådes.

Anvendelse af aliskiren i kombination med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Angioødem

Som ved andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, er angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Patienter med angioødem i anamnesen kan have forøget risiko for at få angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren udskrives til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis angioødem opstår, skal Primeo seponeres med det samme, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende resolution af tegn og symptomer indtræffer. Hvis tunge, glottis og svælg er påvirket, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde åbne luftveje.

Patienter med natrium- og/eller væskemangel

Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter med markant væske- og/eller natriummangel (f.eks. patienter, som får høje doser af diuretika) efter initiering af behandling med Sprimeo. Denne tilstand bør korrigeres før administration af Sprimeo, eller behandlingen skal indledes under nøje medicinsk overvågning.

Nedsat nyrefunktion

Sprimeo er ikke undersøgt i kliniske studier med hypertensive patienter, der har svært nedsat nyrefunktion (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinder og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos mænd og/eller estimeret GFR $< 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertension. Sprimeo frarådes til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$).

Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, skal der udvises forsigtighed, når aliskiren gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion som hypovolæmi (f.eks. pga. blodtab, alvorlig og vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Samtidig brug af aliskiren og ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$). Akut nyresvigt, som var reversibel ved seponering af behandlingen, er rapporteret efter markedsføring hos risikopatienter, som fik aliskiren. Hvis der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Der er efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren. Denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis.

Nyrearteri stenose

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Sprimeo til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteri stenose eller brug af Sprimeo til patienter med stenose i en enkelt nyre. Der er dog, ligesom for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteri stenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt, skal behandlingen afbrydes.

Moderate P-gp-hæmmere

Samtidig administration af aliskiren 300 mg og ketoconazol 200 mg eller verapamil 240 mg resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med moderate P-gp-hæmmere som ketoconazol eller verapamil (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Stoffer, som er undersøgt i kliniske farmakokinetiske studier inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydrochlortiazid. Der er ikke identificeret nogen interaktioner.

Samtidig administration af aliskiren med enten metformin ($\downarrow 28 \%$), amlodipin ($\uparrow 29 \%$) eller cimetidin ($\uparrow 19 \%$) resulterede i en ændring af C_{max} eller AUC for Sprimeo på mellem 20 % og 30 %. Ved samtidig administration med atorvastatin steg AUC og C_{max} for Sprimeo ved steady state med 50 %. Samtidig administration af Sprimeo havde ingen signifikant indvirkning på atorvastatins, metformins

eller amlodipins farmakokinetik. Dosisjustering for Sprimeo eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.

Biotilgængeligheden af digoxin og verapamil kan blive lettere nedsat af Sprimeo.

I forsøgsdyr er det blevet vist at P-gp har stor indflydelse på Sprimeos biotilgængelighed. Inducere af P-gp (perikon, rifampicin) kan derfor nedsætte biotilgængeligheden af Sprimeo.

Interaktioner med CYP450

Aliskiren hæmmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke, at aliskiren påvirker den systemiske eksponering af stoffer, som hæmmer, inducerer eller metaboliseres af disse enzymer. Aliskiren metaboliseres minimalt af cytokrom P450-enzymet. Derfor forventes der ingen interaktioner på grund af hæmning eller induktion af CYP450 isoenzymer er dermed ikke forventet. CYP3A4-hæmmere påvirker dog ofte også P-gp. Øget aliskiren-eksponering ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere, som også hæmmer P-gp, kan derfor forventes (se også P-glykoprotein interaktioner herunder).

Interaktioner med P-glykoprotein

I prækliniske forsøg er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste effluxsystem involveret i aliskirens intestinale absorption og galdeudskillelse. Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i kliniske forsøg. Andre P-gp-induktorer (perikon) kan muligvis nedsætte Sprimeos biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer vævsoptagelsen af et stort udvalg af substrater, og P-gp kan øge koncentrationsforholdet mellem væv og plasma. Derfor kan P-gp-induktorer øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for interaktioner med lægemidler ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af i hvor stor udstrækning denne transportør hæmmes.

Potente P-gp-hæmmere

Et interaktionsforsøg med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, har vist, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger C_{max} af aliskiren 75 mg cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og C_{max} af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Moderate P-gp-hæmmere

Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolererede i kontrollerede kliniske forsøg. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere

Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og C_{max} for aliskiren øget med 50 % ved steady state.

Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)

Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se interaktion med grapefrugtjuice).

Furosemid

Når aliskiren blev administreret sammen med furosemid, faldt AUC og C_{\max} for furosemid med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at monitorere virkningen ved initiering og justering af furosemidbehandling for at undgå potentiel underudnyttelse i kliniske situationer med volumen-overload.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)

Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. Hos visse patienter med påvirket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan samtidig administration af aliskiren og NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktionen, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Kombination af aliskiren og NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Lægemidler, som påvirker serumkalium

Samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID'er eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), kan medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Grapefrugtjuice

Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og C_{\max} for aliskiren. Indtagelse sammen med aliskiren 150 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med aliskiren 300 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes en hæmning af organisk anion-transport-polyeptid-medieret optagelse af aliskiren, forårsaget af grapefrugtjuice i mave-tarm-kanalen. På grund af risiko for terapeutisk svigt bør grapefrugtjuice ikke tages sammen med Sprimeo.

Warfarin

Effekten af Sprimeo på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

Fødeindtag

Måltider med højt fedtindhold reducerer absorptionen af Sprimeo betragteligt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af hos gravide kvinder. Sprimeo var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på RAAS, associeres med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte. Sprimeo bør, som andre præparater, der virker direkte på RAAS, ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten (se pkt. 4.3) eller hos kvinder, som planlægger at blive gravide. Sprimeo er kontraindiceret under 2. og 3. trimester af graviditeten. Læger, som ordinerer præparater, der virker på RAAS, bør rådgive kvinder i den fertile alder om den potentielle risiko ved disse stoffer under graviditet. Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Sprimeo seponeres som konsekvens heraf.

Amning

Det vides ikke, om aliskiren udskilles i human mælk. Sprimeo udskilles i mælken hos diegivende rotter. Det anbefales derfor ikke til kvinder, der ammer.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøjer eller betjener maskiner, skal man være opmærksom på, at der

lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed under hvilken som helst antihypertensiv behandling. Sprimeo påvirker i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sprimeo er evalueret med henblik på sikkerhed hos mere end 7.800 patienter, herunder over 2.300, som var i behandling i mere end 6 måneder, og mere end 1.200, som var i behandling i over 1 år. Incidensen af bivirkninger viste ingen forbindelse med køn, alder, BMI, race eller etnicitet. Behandling med Sprimeo udviste en samlet incidens af bivirkninger svarende til placebo for behandling med op til 300 mg. Bivirkningerne var generelt milde og forbigående og det har kun sjældent været nødvendigt at seponere behandlingen. Den mest almindelige bivirkning er diarré.

Bivirkningerne (tabel 1) er ordnet i frekvensgrupper med den mest almindelige først og ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1

Nervesystemet	
Almindelig:	Svimmelhed
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig:	Hypotension
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Diarré
Immunsystemet	
Sjælden:	Overfølsomhedsreaktioner
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig:	Udslæt, svære kutane bivirkninger inklusive toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og bivirkninger fra mundslimhinden
Sjælden:	Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig:	Artralgi
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	Akut nyresvigt, nedsat nyrefunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig:	Perifert ødem
Undersøgelser	
Almindelig:	Hyperkaliæmi
Sjælden:	Fald i hæmoglobinværdi, fald i hæmatokritværdi
Sjælden:	Stigning i blodkreatinin

Angioødem og overfølsomhedsreaktioner er forekommet under behandling med aliskiren. I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner efter markedsføring.

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed) skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Laboratoriefund

I kontrollerede kliniske forsøg blev klinisk relevante ændringer i standardlaboratorieparametre i få tilfælde associeret med administration af Sprimeo. I kliniske studier af hypertensive patienter havde Sprimeo ingen klinisk signifikant virkning på total kolesterol, HDL-kolesterol, fastende triglycerider, fastende glukose eller urinsyre.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også med andre stoffer, som virker på renin-angiotensin-systemet, f.eks. ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium: Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virket på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Kombination af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4). Der har også været rapportering af perifert ødem, stigning i blodkreatinin og svære kutane bivirkninger inklusive toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og bivirkninger fra mundslimhinden.

4.9 Overdosering

Der er begrænsede data til rådighed vedrørende overdosering hos mennesker. De mest sandsynlige manifestationer af overdosering vil være hypotension relateret til aliskirens antihypertensive virkning. Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension, bør der iværksættes støttende behandling.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD), var clearance_{dialyse} af aliskiren lav (< 2 % oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overeksponering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Reninhæmmer, ATC-kode: C09XA02

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent og selektiv direkte hæmmer af humant renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS-systemets aktiveringspunkt og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre stoffer, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister (ARB)) forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive stoffer. Den kliniske betydning af forskellene i effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hypertension

Hos hypertensive patienter gav administration af Sprimeo en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlige virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300-mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksnænkende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksnedsættende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Sprimeo er undersøgt i 1.864 patienter i alderen 65 år eller derover og i 426 patienter i alderen 75 år eller derover.

Undersøgelser af Sprimeo-monoterapi har vist en blodtryksnænkende effekt, som er sammenlignelig med andre klasser af antihypertensiva, herunder ACE-hæmmere og angiotension-II-antagonister. Sammenlignet med et diuretikum (hydrochlorthiazid – HCTZ) sænkede Sprimeo 300 mg det systoliske/diastoliske blodtryk med 17,0/12,3 mmHg sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg efter 12 ugers behandling.

Der er undersøgelser af kombinationsbehandling tilgængelige, hvor Sprimeo er kombineret med diuretikumet hydrochlorthiazid, calciumantagonisten amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinationer var veltolereret. Sprimeo inducerede en additiv blodtryksnænkende virkning ved kombination med hydrochlorthiazid. Hos patienter, som ikke responderede tilstrækkeligt på 5 mg af calciumantagonisten amlodipin, havde kombinationen med Sprimeo 150 mg en blodtryksnænkende virkning, som svarede til den opnåede virkning ved at amlodipindosen blev øget til 10 mg, men med en lavere incidens af ødem (aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg 2,1 % kontra amlodipin 10 mg 11,2 %).

Virksomheden og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive ældre patienter (≥ 65 år) og gamle patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryksnænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter.

Hos adipøse patienter med utilstrækkelig respons på HCTZ 25 mg gav tillægsbehandling med Sprimeo 300 mg en yderligere blodtryksnedsættende effekt, som var sammenlignelig med tillægsbehandling af irbesartan 300 mg eller amlodipin 10 mg.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Kraftig hypotension var usædvanlig (0,1 %) hos patienter med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med Sprimeo alene. Hypotension var også usædvanlig (< 1 %) under kombinationsbehandling med andre antihypertensiva. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basisniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk venstre ventrikeldysfunktion blev der ikke påvist forandringer i ventrikel-remodellering, vurderet ved det systoliske slutvolumen i venstre ventrikel, med aliskiren sammenlignet med placebo som tillægsbehandling.

De kombinerede hyppigheder af kardiovaskulær død, hospitalisering pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, apopleksi og genoplivning efter pludselig død var sammenlignelig i aliskiren- og placebogruppen. Hos patienter, der fik aliskiren, var der dog en signifikant større hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion sammenlignet med placebogruppen.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller GFR < 60 ml/min./1,73m²) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. Præliminære resultater fra studiet indikerede en hazard ratio for det primære endepunkt på 1,09 til fordel for placebo (95% konfidensinterval: 0,97-1,22, 2-sidet p=0,17). Desuden blev der observeret en øget forekomst af alvorlige hændelser ved aliskiren sammenlignet med placebo; nyrekomplikationer (4,7% vs. 3,3%), hyperkaliæmi (36,9% vs. 27,1%), hypotension (18,4% vs. 14,6%) og apopleksi (2,7% vs. 2,0%). Forekomsten af ikke-letal apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Gavnlige virkninger af Sprimeo med hensyn til mortalitet, kardiovaskulær morbiditet og organskade er for nærværende ikke kendt.

Kardiel elektrofysiologi

Ingen effekt på QT-intervallet blev rapporteret i et randomiseret, dobbeltblindt, placebo og aktivt kontrolleret studie ved anvendelse af standard og Holter elektrokardiografi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral absorption nås de maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Måltider med højt fedtindhold reducerer C_{max} med 85 % og AUC med 70 %. Steady state-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og steady state-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres omfattende i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Metabolisering og udskillelse

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (78 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisering skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen med aliskiren øgedes mere end proportionelt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en ~2,3 og 2,6 fold stigning i respektivt AUC og C_{max}. Ved steady state kan non-linearitet være mere udtalt. Mekanismen der er årsag til afvigelsen fra linearitet er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportere på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesrute.

Patientkarakteristika

Aliskiren er en effektiv en gang daglig antihypertensiv behandling til voksne patienter uanset køn, alder, BMI og etnicitet.

AUC er 50% højere hos ældre (> 65 år) end hos yngre individer. Køn, vægt og etnicitet har ingen klinisk relevant indflydelse på aliskirens farmakokinetik.

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Den relative AUC og C_{max} for aliskiren hos personer med nedsat nyrefunktion lå på mellem 0,8 og 2 gange niveauet hos raske personer efter administration af en enkelt dosis og ved steady state. Disse observerede ændringer korrelerede imidlertid ikke med graden af nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere initialdosen af Sprimeo hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Sprimeo anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min./1,73 m²). Samtidig brug af Sprimeo og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste meget minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i C_{max} på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til svær leversygdom. Derfor er justering af initialdosen af aliskiren ikke nødvendig hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Det karcinogene potentiale blev vurderet i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der blev ikke påvist noget karcinogent potentiale. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1.500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Selvom aliskiren har et kendt irritationspotentiale blev de opnåede sikkerhedsmargener i et studie på raske frivillige forsøgspersoner hos mennesker ved en dosis på 300 mg anset for at være passende ved 9-11 gange baseret på fækale koncentrationer eller 6 gange baseret på koncentrationerne i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karcinogenitetsstudiet hos rotter.

Aliskiren havde ikke noget mutagent potentiale i *in vitro*- og *in vivo*-mutagenicitetsstudierne. Analyserne omfattede *in vitro*-analyser af bakterie- og pattedyrsceller og *in vivo*-vurderinger hos rotter.

Studier af aliskirens reproduktive toksicitet viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet ved doser på op til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten og den præ- og postnatale udvikling blev ikke påvirket hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag. Doserne hos rotter og kaniner gav en systemisk eksponering, der var henholdsvis 1-4 og 5 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (300 mg).

Sikkerhedsfarmakologistudier afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under gentagen-dosis toksicitetsstudier i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Crospovidon
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon
Silica, kolloid vandfri
HyPROMELLOSE
Macrogol
Talcum
Jernoxid, sort (E172)
Jernoxid, rød (E172)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PA/Alu/PVC – Alu blister:

Pakninger indeholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter.

Pakninger indeholdende 84 (3x28), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger.

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) – Alu-blister:

Pakninger indeholdende 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 eller 280 tabletter.

Pakninger indeholdende 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger.

Pakninger indeholdende 56 og 98 (2x49) tabletter er perforerede enkelt-dosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/001-010

EU/1/07/407/021-030

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

22.08.2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Ydeligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sprimeo 300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Lyserød, udadbuet, oval tablet, præget med "IU" på den ene side og "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis af Sprimeo er 150 mg én gang dagligt. Hos patienter med utilstrækkeligt kontrolleret blodtryk kan dosis øges til 300 mg én gang dagligt.

Den antihypertensive effekt er til stede i betydelig grad inden for to uger (85-90 %) efter initiering af behandling med 150 mg en gang dagligt.

Sprimeo kan anvendes alene eller kombineres med andre antihypertensiva dog ikke i kombination med angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere eller angiotensin-II receptorblokkere (ARB) hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min./1,73 m²) (se pkt 4.3, 4.4 og 5.1).

Sprimeo bør tages med et let måltid mad én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Grapefrugtjuice må ikke tages sammen med Sprimeo.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Sprimeo anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min./1,73 m²). Samtidig brug af Sprimeo og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med let til stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre patienter (over 65 år)

Til ældre patienter er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Pædiatriske patienter (under 18 år)

Primeo bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.

Arvelig eller idiopatisk angioødem.

2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).

Brug af aliskiren sammen med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein- (P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (f.eks. quinidin) er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Anvendelse af aliskiren sammen med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Aliskiren bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært hjertesvigt (New York Heart Association [NYHA] klasse III-IV).

Ved alvorlig og vedvarende diarré bør behandling med Primeo stoppes.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, syncope, apopleksi, hyperkaliæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved kombination af aliskiren med en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer eller en angiotensin-II receptorblokker (ARB) frarådes.

Anvendelse af aliskiren i kombination med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Angioødem

Som ved andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, er angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Patienter med angioødem i anamnesen kan have forøget risiko for at få angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren udskrives til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis angioødem opstår, skal Primeo seponeres med det samme, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende resolution af tegn og symptomer indtræffer. Hvis tunge, glottis og svælg er påvirket, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde åbne luftveje.

Patienter med natrium- og/eller væskemangel

Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter med markant væske- og/eller natriummangel (f.eks. patienter, som får høje doser af diuretika) efter initiering af behandling med Sprimeo. Denne tilstand bør korrigeres før administration af Sprimeo, eller behandlingen skal indledes under nøje medicinsk overvågning.

Nedsat nyrefunktion

Sprimeo er ikke undersøgt i kliniske studier med hypertensive patienter, der har svært nedsat nyrefunktion (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinder og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos mænd og/eller estimeret $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertension. Sprimeo frarådes til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$).

Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, skal der udvises forsigtighed, når aliskiren gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion som hypovolæmi (f.eks. pga. blodtab, alvorlig og vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Samtidig brug af aliskiren og ACE-hæmmere eller ARB'er er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$). Akut nyresvigt, som var reversibel ved seponering af behandlingen, er rapporteret efter markedsføring hos risikopatienter, som fik aliskiren. Hvis der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Der er efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren. Denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis.

Nyrearteri stenose

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Sprimeo til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteri stenose eller brug af Sprimeo til patienter med stenose i en enkelt nyre. Der er dog, ligesom for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteri stenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt, skal behandlingen afbrydes.

Moderate P-gp-hæmmere

Samtidig administration af aliskiren 300 mg og ketoconazol 200 mg eller verapamil 240 mg resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med moderate P-gp-hæmmere som ketoconazol eller verapamil (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Stoffer, som er undersøgt i kliniske farmakokinetiske studier inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydrochlortiazid. Der er ikke identificeret nogen interaktioner.

Samtidig administration af aliskiren med enten metformin ($\downarrow 28 \%$), amlodipin ($\uparrow 29 \%$) eller cimetidin ($\uparrow 19 \%$) resulterede i en ændring af C_{max} eller AUC for Sprimeo på mellem 20 % og 30 %. Ved samtidig administration med atorvastatin steg AUC og C_{max} for Sprimeo ved steady state med 50 %. Samtidig administration af Sprimeo havde ingen signifikant indvirkning på atorvastatins, metformins

eller amlodipins farmakokinetik. Dosisjustering for Sprimeo eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.

Biotilgængeligheden af digoxin og verapamil kan blive lettere nedsat af Sprimeo.

I forsøgsdyr er det blevet vist at P-gp har stor indflydelse på Sprimeos biotilgængelighed. Inducere af P-gp (perikon, rifampicin) kan derfor nedsætte biotilgængeligheden af Sprimeo.

Interaktioner med CYP450

Aliskiren hæmmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke, at aliskiren påvirker den systemiske eksponering af stoffer, som hæmmer, inducerer eller metaboliseres af disse enzymer. Aliskiren metaboliseres minimalt af cytokrom P450-enzymet. Derfor forventes der ingen interaktioner på grund af hæmning eller induktion af CYP450-isoenzymer er dermed ikke forventet. CYP3A4-hæmmere påvirker dog ofte også P-gp. Øget aliskiren-eksponering ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere, som også hæmmer P-gp, kan derfor forventes (se også P-glykoprotein interaktioner herunder).

Interaktioner med P-glykoprotein

I prækliniske forsøg er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste effluxsystem involveret i aliskirens intestinale absorption og galdeudskillelse. Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i kliniske forsøg. Andre P-gp-induktorer (perikon) kan muligvis nedsætte Sprimeos biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer vævsoptagelsen af et stort udvalg af substrater, og P-gp kan øge koncentrationsforholdet mellem væv og plasma. Derfor kan P-gp-induktorer øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for interaktioner med lægemidler ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af i hvor stor udstrækning denne transportør hæmmes.

Potente P-gp-hæmmere

Et interaktionsforsøg med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, har vist, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger C_{max} af aliskiren 75 mg cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og C_{max} af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Moderate P-gp-hæmmere

Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolererede i kontrollerede kliniske forsøg. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere

Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og C_{max} for aliskiren øget med 50 % ved steady state.

Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)

Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se interaktion med grapefrugtjuice).

Furosemid

Når aliskiren blev administreret sammen med furosemid, faldt AUC og C_{\max} for furosemid med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at monitorere virkningen ved initiering og justering af furosemidbehandling for at undgå potentiel underudnyttelse i kliniske situationer med volumen-overload.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)

Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. Hos visse patienter med påvirket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan samtidig administration af aliskiren og NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktionen, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Kombination af aliskiren og NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Lægemidler, som påvirker serumkalium

Samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID'er eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), kan medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig. Kombination af aliskiren med ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Grapefrugtjuice

Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og C_{\max} for aliskiren. Indtagelse sammen med aliskiren 150 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med aliskiren 300 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes en hæmning af organisk anion-transport-polyeptid-medieret optagelse af aliskiren, forårsaget af grapefrugtjuice i mave-tarm-kanalen. På grund af risiko for terapeutisk svigt bør grapefrugtjuice ikke tages sammen med Sprimeo.

Warfarin

Effekten af Sprimeo på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

Fødeindtag

Måltider med højt fedtindhold reducerer absorptionen af Sprimeo betragteligt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af hos gravide kvinder. Sprimeo var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på RAAS, associeres med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte. Sprimeo bør, som andre præparater, der virker direkte på RAAS, ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten (se pkt. 4.3) eller hos kvinder, som planlægger at blive gravide. Sprimeo er kontraindiceret under 2. og 3. trimester af graviditeten. Læger, som ordinerer præparater, der virker på RAAS, bør rådgive kvinder i den fertile alder om den potentielle risiko ved disse stoffer under graviditet. Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Sprimeo seponeres som konsekvens heraf.

Amning

Det vides ikke, om aliskiren udskilles i human mælk. Sprimeo udskilles i mælken hos diegivende rotter. Det anbefales derfor ikke til kvinder, der ammer.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøjer eller betjener maskiner, skal man være opmærksom på, at der

lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed under hvilken som helst antihypertensiv behandling. Sprimeo påvirker i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sprimeo er evalueret med henblik på sikkerhed hos mere end 7.800 patienter, herunder over 2.300, som var i behandling i mere end 6 måneder, og mere end 1.200, som var i behandling i over 1 år. Incidensen af bivirkninger viste ingen forbindelse med køn, alder, BMI, race eller etnicitet. Behandling med Sprimeo udviste en samlet incidens af bivirkninger svarende til placebo for behandling med op til 300 mg. Bivirkningerne var generelt milde og forbigående og det har kun sjældent været nødvendigt at seponere behandlingen. Den mest almindelige bivirkning er diarré.

Bivirkningerne (tabel 1) er ordnet i frekvensgrupper med den mest almindelige først og ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1

Nervesystemet	
Almindelig:	Svimmelhed
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig:	Hypotension
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Diarré
Immunsystemet	
Sjælden:	Overfølsomhedsreaktioner
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig:	Udslæt, svære kutane bivirkninger inklusive toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og bivirkninger fra mundslimhinden
Sjælden:	Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig:	Artralgi
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	Akut nyresvigt, nedsat nyrefunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig:	Perifert ødem
Undersøgelser	
Almindelig:	Hyperkaliæmi
Sjælden:	Fald i hæmoglobinværdi, fald i hæmatokritværdi
Sjælden:	Stigning i blodkreatinin

Angioødem og overfølsomhedsreaktioner er forekommet under behandling med aliskiren. I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af anden medicin, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner efter markedsføring.

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed) skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Laboratoriefund

I kontrollerede kliniske forsøg blev klinisk relevante ændringer i standardlaboratorieparametre i få tilfælde associeret med administration af Sprimeo. I kliniske studier af hypertensive patienter havde Sprimeo ingen klinisk signifikant virkning på total kolesterol, HDL-kolesterol, fastende triglycerider, fastende glukose eller urinsyre.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også med andre stoffer, som virker på renin-angiotensin-systemet, f.eks. ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium: Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virket på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis. Kombination af aliskiren og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) og frarådes til andre patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4). Der har også været rapportering af perifert ødem, stigning i blodkreatinin og svære kutane bivirkninger inklusive toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og bivirkninger fra mundslimhinden.

4.9 Overdosering

Der er begrænsede data til rådighed vedrørende overdosering hos mennesker. De mest sandsynlige manifestationer af overdosering vil være hypotension relateret til aliskirens antihypertensive virkning. Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension, bør der iværksættes støttende behandling.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD), var clearance_{dialyse} af aliskiren lav (< 2 % oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overeksponering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Reninhæmmer, ATC-kode: C09XA02

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent og selektiv direkte hæmmer af humant renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS-systemets aktiveringspunkt og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre stoffer, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister (ARB)) forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive stoffer. Den kliniske betydning af forskellene i effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hypertension

Hos hypertensive patienter gav administration af Sprimeo en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlige virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300-mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksnænkende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksnedsættende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Sprimeo er undersøgt i 1.864 patienter i alderen 65 år eller derover og i 426 patienter i alderen 75 år eller derover.

Undersøgelser af Sprimeo-monoterapi har vist en blodtryksnænkende effekt, som er sammenlignelig med andre klasser af antihypertensiva, herunder ACE-hæmmere og angiotension-II-antagonister. Sammenlignet med et diuretikum (hydrochlorthiazid – HCTZ) sænkede Sprimeo 300 mg det systoliske/diastoliske blodtryk med 17,0/12,3 mmHg sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg efter 12 ugers behandling.

Der er undersøgelser af kombinationsbehandling tilgængelige, hvor Sprimeo er kombineret med diuretikumet hydrochlorthiazid, calciumantagonisten amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinationer var veltolereret. Sprimeo inducerede en additiv blodtryksnænkende virkning ved kombination med hydrochlorthiazid. Hos patienter, som ikke responderede tilstrækkeligt på 5 mg af calciumantagonisten amlodipin, havde kombinationen med Sprimeo 150 mg en blodtryksnænkende virkning, som svarede til den opnåede virkning ved at amlodipindosen blev øget til 10 mg, men med en lavere incidens af ødem (aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg 2,1 % kontra amlodipin 10 mg 11,2 %).

Virksomheden og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive ældre patienter (≥ 65 år) og gamle patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryksnænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter.

Hos adipøse patienter med utilstrækkelig respons på HCTZ 25 mg gav tillægsbehandling med Sprimeo 300 mg en yderligere blodtryksnedsættende effekt, som var sammenlignelig med tillægsbehandling af irbesartan 300 mg eller amlodipin 10 mg.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Kraftig hypotension var usædvanlig (0,1 %) hos patienter med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med Sprimeo alene. Hypotension var også usædvanlig (< 1 %) under kombinationsbehandling med andre antihypertensiva. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basisniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk venstre ventrikeldysfunktion blev der ikke påvist forandringer i ventrikel-remodellering, vurderet ved det systoliske slutvolumen i venstre ventrikel, med aliskiren sammenlignet med placebo som tillægsbehandling.

De kombinerede hyppigheder af kardiovaskulær død, hospitalisering pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, apopleksi og genoplivning efter pludselig død var sammenlignelig i aliskiren- og placebogruppen. Hos patienter, der fik aliskiren, var der dog en signifikant større hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion sammenlignet med placebogruppen.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller GFR < 60 ml/min./1,73m²) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. Præliminære resultater fra studiet indikerede en hazard ratio for det primære endepunkt på 1,09 til fordel for placebo (95% konfidensinterval: 0,97-1,22, 2-sidet p=0,17). Desuden blev der observeret en øget forekomst af alvorlige hændelser ved aliskiren sammenlignet med placebo; nyrekomplikationer (4,7% vs. 3,3%), hyperkaliæmi (36,9% vs. 27,1%), hypotension (18,4% vs. 14,6%) og apopleksi (2,7% vs. 2,0%). Forekomsten af ikke-letal apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Gavnlige virkninger af Sprimeo med hensyn til mortalitet, kardiovaskulær morbiditet og organskade er for nærværende ikke kendt.

Kardiel elektrofysiologi

Ingen effekt på QT-intervallet blev rapporteret i et randomiseret, dobbeltblindt, placebo og aktivt kontrolleret studie ved anvendelse af standard og Holter elektrokardiografi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral absorption nås de maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Måltider med højt fedtindhold reducerer C_{max} med 85 % og AUC med 70 %. Steady state-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og steady state-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres omfattende i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Metabolisering og udskillelse

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (78 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisering skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen med aliskiren øgedes mere end proportionelt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en ~2,3 og 2,6 fold stigning i respektivt AUC og C_{max}. Ved steady state kan non-linearitet være mere udtalt. Mekanismen der er årsag til afvigelsen fra linearitet er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportere på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesrute.

Patientkarakteristika

Aliskiren er en effektiv en gang daglig antihypertensiv behandling til voksne patienter uanset køn, alder, BMI og etnicitet.

AUC er 50% højere hos ældre (> 65 år) end hos yngre individer. Køn, vægt og etnicitet har ingen klinisk relevant indflydelse på aliskirens farmakokinetik.

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Den relative AUC og C_{max} for aliskiren hos personer med nedsat nyrefunktion lå på mellem 0,8 og 2 gange niveauet hos raske personer efter administration af en enkelt dosis og ved steady state. Disse observerede ændringer korrelerede imidlertid ikke med graden af nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere initialdosen af Sprimeo hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Sprimeo anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min./1,73 m²). Samtidig brug af Sprimeo og ARB'er eller ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste meget minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i C_{max} på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til svær leversygdom. Derfor er justering af initialdosen af aliskiren ikke nødvendig hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Det karcinogene potentiale blev vurderet i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der blev ikke påvist noget karcinogent potentiale. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1.500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Selvom aliskiren har et kendt irritationspotentiale blev de opnåede sikkerhedsmargener i et studie på raske frivillige forsøgspersoner hos mennesker ved en dosis på 300 mg anset for at være passende ved 9-11 gange baseret på fækale koncentrationer eller 6 gange baseret på koncentrationerne i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karcinogenitetsstudiet hos rotter.

Aliskiren havde ikke noget mutagent potentiale i *in vitro*- og *in vivo*-mutagenicitetsstudierne. Analyserne omfattede *in vitro*-analyser af bakterie- og pattedyrsceller og *in vivo*-vurderinger hos rotter.

Studier af aliskirens reproduktive toksicitet viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet ved doser på op til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten og den præ- og postnatale udvikling blev ikke påvirket hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag. Doserne hos rotter og kaniner gav en systemisk eksponering, der var henholdsvis 1-4 og 5 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (300 mg).

Sikkerhedsfarmakologistudier afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under gentagen-dosis toksicitetsstudier i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Crospovidon
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon
Silica, kolloid vandfri
HyPromellose
Macrogol
Talcum
Jernoxid, sort (E172)
Jernoxid, rød (E172)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PA/Alu/PVC – Alu blister:

Pakninger indeholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter.

Pakninger indeholdende 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger.

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) – Alu-blister:

Pakninger indeholdende 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 eller 280 tabletter.

Pakninger indeholdende 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger.

Pakninger indeholdende 56 og 98 (2x49) tabletter er perforerede enkeltdosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/011-020

EU/1/07/407/031-040

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

22.08.2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Ydeligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, som er beskrevet i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer før og under markedsføringen af lægemidlet.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de lægemiddelovervågningsaktiviteter, som er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen (ifølge aftalen i RMP, Modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP).

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til mennesker skal den opdaterede RMP fremsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal der fremsendes en opdateret RMP

- når der modtages nye oplysninger, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, lægemiddelovervågningsplan eller på risikominimeringsaktiviteter.
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering).
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant

- **FORPLIGTELSE TIL AT UDFØRE FORANSTALTNINGER/TILTAG EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme afslutte følgende foranstaltninger/tiltag:

Beskrivelse	Dato
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende de endelige resultater og studierapporten for den aktive behandlingsfase fra ALTITUDE-studiet, når de foreligger.	31. juli 2012
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende et opdateret	Inden for en

risikostyringsprogram (RMP), som på tilstrækkelig vis beskriver alle sikkerhedsproblemer, lægemiddelovervågningsaktiviteter og tiltag, som er udformet med henblik på at identificere, karakterisere, forebygge eller minimere risici.	måned efter kommissionens beslutning
--	--------------------------------------

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNING MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Primeo 150 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertrukne tabletter
14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/001	7 film-coated tablets
EU/1/07/407/002	14 film-coated tablets
EU/1/07/407/003	28 film-coated tablets
EU/1/07/407/004	30 film-coated tablets
EU/1/07/407/005	50 film-coated tablets
EU/1/07/407/006	56 film-coated tablets
EU/1/07/407/008	90 film-coated tablets

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Sprimeo 150 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNING MED PCTFE/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Primeo 150 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/021	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/07/407/022	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/07/407/023	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/07/407/024	50 filmovertrukne tabletter
EU/1/07/407/025	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/07/407/026	56 filmovertrukne tabletter (perforeret enkeltdosisblister)
EU/1/07/407/027	90 filmovertrukne tabletter
EU/1/07/407/028	98 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Primeo 150 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER

BLISTER (KALENDERPAKNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Primeo 150 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Primeo 150 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
28 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 28 tabletter.
49 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/007	84 film-coated tablets (3x28)
EU/1/07/407/009	98 film-coated tablets (2x49)
EU/1/07/407/010	280 film-coated tablets (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Sprimeo 150 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Primeo 150 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 28 tabletter.
98 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
280 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/007	84 film-coated tablets (3x28)
EU/1/07/407/009	98 film-coated tablets (2x49)
EU/1/07/407/010	280 film-coated tablets (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Sprimeo 150 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLÅ BOKS) MED PCTFE/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Primeo 150 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
49 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/029	98 filmovertrukne tabletter (2x49) (perforeret enkeltdosisblister)
EU/1/07/407/030	280 filmovertrukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Primeo 150 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTPAKNING (INKLUSIV BLÅ BOKS) MED PCTFE/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Primeo 150 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

280 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
98 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/029	98 filmovertrukne tabletter (2x49) (perforeret enkeltdosisblister)
EU/1/07/407/030	280 filmovertrukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Primeo 150 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
KARTON TIL ENKELTPAKNING MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Primeo 300 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertrukne tabletter
14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/011	7 film-coated tablets
EU/1/07/407/012	14 film-coated tablets
EU/1/07/407/013	28 film-coated tablets
EU/1/07/407/014	30 film-coated tablets
EU/1/07/407/015	50 film-coated tablets
EU/1/07/407/016	56 film-coated tablets

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Sprimeo 300 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNING MED PCTFE/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Primeo 300 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/031	14 filmovertukne tabletter
EU/1/07/407/032	28 filmovertukne tabletter
EU/1/07/407/033	30 filmovertukne tabletter
EU/1/07/407/034	50 filmovertukne tabletter
EU/1/07/407/035	56 filmovertukne tabletter
EU/1/07/407/036	56 filmovertukne tabletter (perforeret enkeltdosisblister)
EU/1/07/407/037	90 filmovertukne tabletter
EU/1/07/407/038	98 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Primeo 300 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER

BLISTER (KALENDERPAKNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Primeo 300 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX) MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Primeo 300 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
28 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 28 tabletter.
30 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 30 tabletter.
49 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/017	84 film-coated tablets (3x28)
EU/1/07/407/018	90 film-coated tablets (3x30)
EU/1/07/407/019	98 film-coated tablets (2x49)
EU/1/07/407/020	280 film-coated tablets (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Sprimeo 300 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX) MED PA/ALU/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Primeo 300 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 28 tabletter.
90 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 30 tabletter.
98 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
280 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/017	84 film-coated tablets (3x28)
EU/1/07/407/018	90 film-coated tablets (3x30)
EU/1/07/407/019	98 film-coated tablets (2x49)
EU/1/07/407/020	280 film-coated tablets (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Sprimeo 300 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLÅ BOKS) MED PCTFE/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Primeo 300 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
49 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/039	98 filmovertrukne tabletter (2x49) (perforeret enkeltdosisblister)
EU/1/07/407/040	280 filmovertrukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Primeo 300 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTPAKNING (INKLUSIV BLÅ BOKS) MED PCTFE/PVC-BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Primeo 300 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

280 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
98 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/039	98 filmovertrukne tabletter (2x49) (perforeret enkeltdosisblister)
EU/1/07/407/040	280 filmovertrukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Primeo 300 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Primeo 150 mg filmovertrukne tabletter

Aliskiren

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Primeo til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Primeo
3. Sådan skal du tage Primeo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Primeo tilhører en ny klasse af medicin, kaldet reninhæmmere. Primeo hjælper med at sænke et forhøjet blodtryk. Reninhæmmere nedsætter den mængde angiotensin-II, kroppen kan producere. Angiotensin-II får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Når mængden af angiotensin-II mindskes, kan blodkarrene slappe af, og det sænker blodtrykket.

Forhøjet blodtryk øger belastningen på hjerte og blodkar. Hvis det fortsætter i lang tid, kan det beskadige blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne, som kan føre til slagtilfælde, hjertesvigt, hjerteanfald eller nyresvigt. Når blodtrykket sænkes til normalt niveau, mindskes risikoen for at få disse sygdomme.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE PRIMEO

Tag ikke Primeo

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aliskiren eller et af de øvrige indholdsstoffer i Primeo. Hvis du mener, at du er allergisk, skal du bede lægen om vejledning.
- hvis du har oplevet følgende former for angioødem (svært ved at trække vejret eller synke eller har haft hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge):
 - angioødem når du har taget aliskiren.
 - arveligt angioødem.
 - angioødem uden kendt årsag.
- de sidste 6 måneder af graviditeten eller hvis du ammer, se afsnittet om ”Graviditet og amning”.
- hvis du tager ciclosporin (medicin, der bruges til organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande f.eks. gigt eller hudeksem), itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner) eller quinidin (medicin, som bruges til at korrigere hjerterytmen).
- hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion, og du behandles med nogen af følgende typer lægemidler, som bruges til at behandle for højt blodtryk:

- en "angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer", som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
- en "angiotensin-II receptorblokker", som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.

Vær ekstra forsigtig med at tage Sprimeo

- hvis du tager et diuretikum (kaldes også vanddrivende tabletter, som øger den mængde urin, du producerer).
- hvis du tager nogen af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en "angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en "angiotensin-II receptorblokker", som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- hvis du har nedsat nyrefunktion, vil din læge nøje overveje, om Sprimeo er egnet til dig, og kan vælge at følge dig nøje.
- hvis du oplever, at du har svært ved at trække vejret eller at synke eller har hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge (angioødem). Hvis det sker, skal du stoppe med at tage Sprimeo og kontakte din læge.

Hvis noget af dette gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Sprimeo.

Sprimeo anbefales ikke til børn og unge.

Den sædvanlige dosis til patienter på 65 år og derover er 150 mg.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Det kan være nødvendigt for din læge at ændre din dosis og/eller tage andre forsigtighedsregler, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- medicin, der kan øge mængden af kalium i dit blod. Dette gælder også kaliumbesparende diuretika og kaliumtilskud.
- furosemid, medicin, der tilhører gruppen af diuretika. Kaldes også vanddrivende tabletter og bruges til at øge urinproduktionen.
- en af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en "angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en "angiotensin-II receptorblokker", som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- ketoconazol, medicin, der bruges til at behandle svampeinfektioner.
- verapamil medicin, der bruges til at sænke forhøjet blodtryk, til at korrigere hjerterytmen eller til at behandle hjertekrampe (angina pectoris).
- visse typer af smertestillende medicin kaldet ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Brug af Sprimeo sammen med mad og drikke

Du skal tage Sprimeo sammen med et let måltid mad én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage Sprimeo sammen med grapefrugtjuice.

Graviditet og amning

Du må ikke tage Sprimeo, hvis du er gravid. Det er vigtigt, at du straks taler med din læge, hvis du tror, at du er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid. Du må ikke amme, hvis du tager Sprimeo.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan komme til at føle dig svimmel, og det kan påvirke din koncentrationsevne. Du skal sørge for at finde ud af, hvordan du reagerer på Sprimeo, før du kører bil, betjener maskiner eller udfører andre aktiviteter, som kræver koncentration.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE SPRIMEO

Tag altid Sprimeo nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

Mennesker med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på problemet. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager medicinen nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selv om du føler dig rask.

Startdosis er normalt en tablet på 150 mg én gang daglig.

Lægen kan ordinere en højere dosis på en tablet på 300 mg én gang daglig, alt efter hvordan du reagerer på behandlingen. Din læge kan ordinere Sprimeo sammen med anden medicin, der bruges til at behandle forhøjet blodtryk.

Indtagelse

Det anbefales, at du tager tabletterne sammen med vand. Du bør tage Sprimeo sammen med et let måltid mad, én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage Sprimeo sammen med grapefrugtjuice.

Hvis du har taget for meget Sprimeo

Hvis du er kommet til at tage for mange tabletter af Sprimeo, skal du straks kontakte en læge. Det kan være nødvendigt med lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Sprimeo

Hvis du glemmer at tage Sprimeo, skal du tage det så snart, du kommer i tanker om det, og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til den næste dosis, skal du bare tage den næste tablet til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. BIVIRKNINGER

Sprimeo kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Sprimeo.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter): Diarré, ledsmerter, højt indhold af kalium i blodet, svimmelhed.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter): Hududslæt (dette kan også være symptomer på en overfølsomhedsreaktion eller angioødem – se ”Sjældne” bivirkninger herunder), nyreproblemer inklusive akut nyresvigt (svært nedsat urinproduktion), hævede hænder, ankler eller fødder (væskeansamlinger), alvorlige hudreaktioner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller bivirkninger fra slimhinden i munden - rød hud, blæredannelse omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber), lavt blodtryk.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

Overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner) og angioødem (symptomerne kan være besvær med at trække vejret eller med at synke, udslæt, kløe, nældefeber, hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge eller svimmelhed), forhøjet indhold af kreatinin i blodet.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Sprimeo efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterkortet. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Sprimeo indeholder

- Aktivt stof: aliskiren (som hemifumarat) 150 mg.
- Øvrige indholdsstoffer: crospovidon, hypromellose, magnesiumstearat, macrogol, mikrokrystallinsk cellulose, povidon, kolloid vandfri silica, talcum, titandioxid (E171), sort jernoxid (E172), rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Sprimeo 150 mg filmovertrukne tabletter er lyse pink, udadbuede, runde tabletter, præget med "IL" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Sprimeo er tilgængelig i pakninger, der indholder 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. Pakninger, der indeholder 84 (3x28), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Sprimeo, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

Nederland

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om Sprimeo på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Primeo 300 mg filmovertrukne tabletter

Aliskiren

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Primeo til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Primeo
3. Sådan skal du tage Primeo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Primeo tilhører en ny klasse af medicin, kaldet reninhæmmere. Primeo hjælper med at sænke et forhøjet blodtryk. Reninhæmmere nedsætter den mængde angiotensin-II, kroppen kan producere. Angiotensin-II får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Når mængden af angiotensin-II mindskes, kan blodkarrene slappe af, og det sænker blodtrykket.

Forhøjet blodtryk øger belastningen på hjerte og blodkar. Hvis det fortsætter i lang tid, kan det beskadige blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne, som kan føre til slagtilfælde, hjertesvigt, hjerteanfald eller nyresvigt. Når blodtrykket sænkes til normalt niveau, mindskes risikoen for at få disse sygdomme.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE PRIMEO

Tag ikke Primeo

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aliskiren eller et af de øvrige indholdsstoffer i Primeo. Hvis du mener, at du er allergisk, skal du bede lægen om vejledning.
- hvis du har oplevet følgende former for angioødem (svært ved at trække vejret eller synke eller har haft hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge):
 - angioødem når du har taget aliskiren.
 - arveligt angioødem.
 - angioødem uden kendt årsag.
- de sidste 6 måneder af graviditeten eller hvis du ammer, se afsnittet om ”Graviditet og amning”.
- hvis du tager ciclosporin (medicin, der bruges til organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande f.eks. gigt eller hudeksem), itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner) eller quinidin (medicin, som bruges til at korrigere hjerterytmen).
- hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion, og du behandles med nogen af følgende typer lægemidler, som bruges til at behandle for højt blodtryk:

- en "angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer", som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
- en "angiotensin-II receptorblokker", som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.

Vær ekstra forsigtig med at tage Sprimeo

- hvis du tager et diuretikum (kaldes også vanddrivende tabletter, som øger den mængde urin, du producerer).
- hvis du tager nogen af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en "angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en "angiotensin-II receptorblokker", som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- hvis du har nedsat nyrefunktion, vil din læge nøje overveje, om Sprimeo er egnet til dig, og kan vælge at følge dig nøje.
- hvis du oplever, at du har svært ved at trække vejret eller at synke eller har hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge (angioødem). Hvis det sker, skal du stoppe med at tage Sprimeo og kontakte din læge.

Hvis noget af dette gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Sprimeo.

Sprimeo anbefales ikke til børn og unge.

Den sædvanlige dosis til patienter på 65 år og derover er 150 mg.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Det kan være nødvendigt for din læge at ændre din dosis og/eller tage andre forsigtighedsregler, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- medicin, der kan øge mængden af kalium i dit blod. Dette gælder også kaliumbesparende diuretika og kaliumtilskud.
- furosemid, medicin, der tilhører gruppen af diuretika. Kaldes også vanddrivende tabletter og bruges til at øge urinproduktionen.
- en af følgende typer medicin, som anvendes til at behandle for højt blodtryk:
 - en "angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer, som fx enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en "angiotensin-II receptorblokker", som fx valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- ketoconazol, medicin, der bruges til at behandle svampeinfektioner.
- verapamil medicin, der bruges til at sænke forhøjet blodtryk, til at korrigere hjerterytmen eller til at behandle hjertekrampe (angina pectoris).
- visse typer af smertestillende medicin kaldet ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Brug af Sprimeo sammen med mad og drikke

Du skal tage Sprimeo sammen med et let måltid mad én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage Sprimeo sammen med grapefrugtjuice.

Graviditet og amning

Du må ikke tage Sprimeo, hvis du er gravid. Det er vigtigt, at du straks taler med din læge, hvis du tror, at du er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid. Du må ikke amme, hvis du tager Sprimeo.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan komme til at føle dig svimmel, og det kan påvirke din koncentrationsevne. Du skal sørge for at finde ud af, hvordan du reagerer på Sprimeo, før du kører bil, betjener maskiner eller udfører andre aktiviteter, som kræver koncentration.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE SPRIMEO

Tag altid Sprimeo nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

Mennesker med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på problemet. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager medicinen nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Startdosis er normalt en tablet på 150 mg én gang daglig.

Lægen kan ordinere en højere dosis på en tablet på 300 mg én gang daglig, alt efter hvordan du reagerer på behandlingen. Din læge kan ordinere Sprimeo sammen med anden medicin, der bruges til at behandle forhøjet blodtryk.

Indtagelse

Det anbefales, at du tager tabletterne sammen med vand. Du bør tage Sprimeo sammen med et let måltid mad, én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage Sprimeo sammen med grapefrugtjuice.

Hvis du har taget for meget Sprimeo

Hvis du er kommet til at tage for mange tabletter af Sprimeo, skal du straks kontakte en læge. Det kan være nødvendigt med lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Sprimeo

Hvis du glemmer at tage Sprimeo, skal du tage det så snart, du kommer i tanker om det, og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til den næste dosis, skal du bare tage den næste tablet til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. BIVIRKNINGER

Sprimeo kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Sprimeo.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter): Diarré, ledsmerter, højt indhold af kalium i blodet, svimmelhed.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter): Hududslæt (dette kan også være symptomer på en overfølsomhedsreaktion eller angioødem – se ”Sjældne” bivirkninger herunder), nyreproblemer inklusive akut nyresvigt (svært nedsat urinproduktion), hævede hænder, ankler eller fødder (væskeansamlinger), alvorlige hudreaktioner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller bivirkninger fra slimhinden i munden - rød hud, blæredannelse omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber), lavt blodtryk.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

Overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner) og angioødem (symptomerne kan være besvær med at trække vejret eller med at synke, udslæt, kløe, nældefeber, hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge eller svimmelhed), forhøjet indhold af kreatinin i blodet.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Sprimeo efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterkortet. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Sprimeo indeholder

- Aktivt stof: aliskiren (som hemifumarat) 300 mg.
- Øvrige indholdsstoffer: crospovidon, hypromellose, magnesiumstearat, macrogol, mikrokrySTALLINSK cellulose, povidon, kolloid vandfri silica, talcum, titandioxid (E171), sort jernoxid (E172), rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Sprimeo 300 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde, udadbuede, ovale tabletter, præget med "IU" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Sprimeo er tilgængelig i pakninger, der indeholder 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. Pakninger, der indeholder 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Sprimeo, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

Nederland

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om Sprimeo på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>