

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sprimeo 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellrosa, bikonvexe, runde Tablette mit dem Aufdruck „IL“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung von Sprimeo beträgt einmal täglich 150 mg. Bei Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis auf einmal täglich 300 mg erhöht werden.

Der blutdrucksenkende Effekt zeigt sich im Wesentlichen innerhalb von zwei Wochen (85-90%) nach Therapiebeginn mit einmal täglich 150 mg.

Sprimeo kann entweder allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva angewendet werden. Ausgenommen ist die Anwendung in Kombination mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) oder mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Sprimeo sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Sprimeo sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Sprimeo wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Sprimeo mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosierung von Aliskiren bei älteren Patienten beträgt 150 mg. Bei der Mehrzahl der älteren Patienten werden keine klinisch bedeutsamen zusätzlichen Blutdrucksenkungen beobachtet, wenn die Dosierung auf 300 mg erhöht wird.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

Spriemeo wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.

Angeborenes oder idiopathisches Angioödem.

Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei hochpotenten P-gp-Inhibitoren, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (z. B. Chinidin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aliskiren sollte mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] Klasse III – IV) angewendet werden.

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Spriemeo abgesetzt werden.

Doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei prädisponierten Personen wurden Hypotonie, Synkopen, Schlaganfälle, Hyperkaliämien und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) berichtet, insbesondere wenn Arzneimittel, die dieses System beeinflussen, kombiniert werden (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird eine doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Kombination von Aliskiren mit einem Inhibitor des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) nicht empfohlen.

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Angioödeme

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödeme oder Symptome, die auf Angioödeme hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet.

Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödeme oder Symptome, die auf Angioödeme hindeuten, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, während der Behandlung mit Aliskiren ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Daher ist bei Verschreibung von Aliskiren für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte Vorsicht angezeigt. Diese Patienten sollten während der Behandlung, besonders zu Behandlungsbeginn, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sprimeo sollte unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumen- und/oder Salzmenge (z.B. bei Behandlung mit hochdosierten Diuretika) könnte nach Einleitung der Behandlung mit Sprimeo eine symptomatische Hypotonie auftreten. Dieser Zustand ist vor der Verabreichung von Sprimeo auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In klinischen Studien wurde Sprimeo nicht bei Patienten mit Hypertonie und schwerer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oder $1,70 \text{ mg/dl}$ bei Frauen und $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oder $2,00 \text{ mg/dl}$ bei Männern und/oder geschätzte GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), Dialyse, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie in der Anamnese untersucht. Sprimeo wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nicht empfohlen.

Wie andere Arzneistoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, sollte auch Aliskiren bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines akuten Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Nach Markteinführung wurden unter Aliskiren Anstiege des Serumkaliumspiegels beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) noch verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird.

Nierenarterienstenose

Für die Anwendung von Sprimeo bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelnieren liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Moderate P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von 300 mg Aliskiren und 200 mg Ketoconazol bzw. 240 mg Verapamil führte zu einer Zunahme der Aliskiren-AUC um 76% bzw. 97%. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit moderaten P-gp-Inhibitoren wie Ketoconazol oder Verapamil angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Die in klinischen Pharmakokinetikstudien untersuchten Arzneistoffe umfassten Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-Mononitrat, und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aliskiren mit Metformin ($\downarrow 28\%$), Amlodipin ($\uparrow 29\%$) oder Cimetidin ($\uparrow 19\%$) änderte sich die C_{\max} oder AUC von Sprimeo um 20% bis 30%. Bei Verabreichung mit Atorvastatin stiegen AUC und C_{\max} von Sprimeo im Steady-State um 50%. Die gleichzeitige Gabe von Sprimeo hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Metformin oder Amlodipin. Daher ist weder für Sprimeo noch für diese gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

Die Bioverfügbarkeit von Digoxin und Verapamil kann durch Sprimeo leicht verringert werden.

In Tierversuchen wurde gezeigt, dass P-gp eine wesentliche Einflussgröße für die Bioverfügbarkeit von Sprimeo ist. Substanzen, die P-gp induzieren (Johanniskraut, Rifampicin), könnten daher die Bioverfügbarkeit von Sprimeo erniedrigen.

Wechselwirkungen mit CYP450

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe unter „Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein“).

Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System. In einer klinischen Studie verringerte Rifampizin, ein Induktor von P-gp, die Bioverfügbarkeit von Aliskiren um ungefähr 50%. Andere Induktoren von P-gp (Johanniskraut) könnten die Bioverfügbarkeit von Sprimeo verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das „Gewebe-zu-Plasma Konzentrationsverhältnis“ erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

Potente P-gp-Inhibitoren

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{\max} von Aliskiren 75 mg um das ca. 2,5-Fache und die AUC um das ca. 5-Fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Bei gesunden Probanden erhöhte Itraconazol (100 mg) die AUC und die C_{\max} von Aliskiren (150 mg) um das 6,5- bzw. 5,8-Fache. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Moderate P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) bzw. Verapamil (240 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der AUC von Aliskiren um 76% bzw. 97%. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol oder Verapamil liegt schätzungsweise in dem

Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Absorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol, Verapamil oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp

Es wurden keine relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin, Amlodipin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady-State AUC und C_{max} um 50%.

Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptide (OATP)

Präklinische Studien zeigen, dass Aliskiren ein Substrat von organischen Anionen transportierenden Polypeptiden sein könnte. Deshalb besteht bei gleichzeitiger Verabreichung die Möglichkeit von Interaktionen zwischen OATP-Inhibitoren und Aliskiren (siehe Wechselwirkung mit Grapefruitsaft).

Furosemid

Bei gleichzeitiger Gabe von Sprimeo Aliskiren und Furosemid wurden AUC und C_{max} von Furosemid um 28% bzw. 49% reduziert. Daher wird empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid die Wirkung zu überwachen, um in klinischen Fällen von Volumenüberlastung eine mögliche Unterversorgung zu vermeiden.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und NSAIDs Vorsicht geboten.

Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Grapefruitsaft

Die Gabe von Grapefruitsaft zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der C_{max} von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 150 mg führte zu einer 61%igen Abnahme der AUC von Aliskiren und die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 300 mg zu einer 38%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch Grapefruitsaft verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Sprimeo wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Warfarin

Die Auswirkungen von Sprimeo auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

Nahrungsaufnahme

Es wurde gezeigt, dass sehr fettreiche Nahrung die Aufnahme von Sprimeo deutlich verringert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Sprimeo war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das RAAS wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das RAAS, sollte Sprimeo nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters oder von Frauen, die eine Schwangerschaft planen, angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ärzte, die auf das RAAS wirkende Präparate verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko dieser Substanzen während der Schwangerschaft aufklären. Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Sprimeo entsprechend abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Sprimeo wird in die Milch von stillenden Ratten abgegeben. Daher wird die Anwendung bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte jedoch beachtet werden, dass bei jeder antihypertensiven Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können. Sprimeo hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Unbedenklichkeit von Sprimeo wurde an mehr als 7.800 Patienten untersucht; davon wurden mehr als 2.300 länger als 6 Monate und mehr als 1.200 länger als 1 Jahr behandelt. Die Inzidenz von Nebenwirkungen zeigte keine Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Body Mass Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Die Behandlung mit Sprimeo führte zu einer Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen, die bis zu einer Dosierung von 300 mg mit Placebo vergleichbar war. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend, und erforderten nur selten einen Therapieabbruch. Als häufigste Nebenwirkung trat Diarrhö auf.

Die unerwünschten Wirkungen (Tabelle 1) sind unter folgenden Überschriften entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1

Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Schwindel
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich:	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Diarrhö
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Hautausschlag, schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut
Selten:	Angioödeme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig:	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Periphere Ödeme
Untersuchungen	
Häufig:	Hyperkaliämie
Selten:	Abfall des Hämoglobins, Abfall des Hämatokrits
Selten:	Anstieg des Blutkreatinins

Während der Behandlung mit Aliskiren kam es zum Auftreten von Angioödem und Überempfindlichkeitsreaktionen. In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Aliskiren selten Angioödeme und Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Vergleichspräparat war.

Fälle von Angioödem oder Symptome, die auf Angioödeme hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), wurden auch nach Markteinführung berichtet. Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödeme oder Symptome, die auf Angioödeme hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (ACE-Inhibitoren oder ARBs).

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet.

Falls Anzeichen auftreten, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion/Angioödem hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Arthralgien wurden nach Markteinführung beobachtet. In einigen Fällen traten sie als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion auf.

Laboruntersuchungen

In kontrollierten klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern selten mit der Verabreichung von Sprimeo assoziiert. In klinischen Studien an Patienten mit Hypertonie hatte Sprimeo keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Nüchterntriglyzeride, Nüchternglukose oder Harnsäure.

Hämoglobin und Hämatokrit: Es wurde ein geringgradiger Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit (mittlerer Abfall um etwa 0,05 mMol/l bzw. 0,16 Volumenprozent) beobachtet. Bei keinem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Anämie abgebrochen. Dieser Effekt wird auch bei anderen

Substanzen beobachtet, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, zum Beispiel bei ACEIs und ARBs.

Serumkalium: Unter Aliskiren wurden Anstiege des Serumkaliums beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die auf das RAAS wirken, oder von NSAIDs verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Periphere Ödeme, Anstieg des Blutkreatinins und schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut wurden ebenfalls berichtet.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung beim Menschen liegen nur begrenzte Daten vor. Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren. Sollte eine symptomatische Hypotonie auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.

In einer Studie an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD = End Stage Renal Disease) war die Clearance von Aliskiren gering (< 2% der oralen Clearance). Daher ist die Dialyse nicht zur Behandlung einer Aliskiren-Überdosierung geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Renin-Inhibitor, ATC-Code: C09XA02

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Inhibitor des humanen Renins.

Durch Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel gesenkt. Während andere RAAS-Hemmer (ACEI und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)) einen kompensatorischen Anstieg der Plasmareninaktivität (PRA) verursachen, nimmt die PRA bei Bluthochdruckpatienten durch die Behandlung mit Aliskiren um etwa 50 bis 80% ab. Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurden ähnliche Reduktionen gefunden. Die klinischen Implikationen der unterschiedlichen Wirkung auf die PRA sind derzeit nicht bekannt.

Hypertonie

Bei Bluthochdruckpatienten senkte Sprimeo bei einmal täglicher Gabe in Dosierungen von 150 mg und 300 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung hielt über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (die Wirkung bleibt am frühen Morgen erhalten). Bei einer Dosierung von 300 mg betrug das durchschnittliche „Peak-Trough“-Verhältnis für das diastolische Ansprechen bis zu 98%. 85 bis 90% des maximalen blutdrucksenkenden Effekts wurden nach 2 Wochen beobachtet. Die Blutdrucksenkung wurde während der Langzeitbehandlung aufrechterhalten und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Body Mass Index und ethnischer

Zugehörigkeit. Sprimeo wurde an 1.864 Patienten ab 65 Jahren und an 426 Patienten ab 75 Jahren untersucht.

In Monotherapiestudien mit Sprimeo zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt mit dem anderer Klassen von Antihypertensiva einschließlich ACEI und ARB vergleichbar war. Im Vergleich mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid - HCTZ) senkte 300 mg Sprimeo nach einer 12-wöchigen Behandlung den systolischen/diastolischen Blutdruck um 17,0/12,3 mmHg gegenüber 14,4/10,5 mmHg unter 25 mg HCTZ.

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie vor, bei denen Sprimeo zusätzlich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid, dem Calcium-Kanalblocker Amlodipin und dem Beta-Blocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen wurden gut vertragen. Sprimeo bewirkte einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, wenn es zusammen mit Hydrochlorothiazid gegeben wurde. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf 5 mg des Kalziumkanalblockers Amlodipin ansprachen, bewirkte die zusätzliche Gabe von Sprimeo 150 mg eine Blutdrucksenkung, die vergleichbar war mit einer Dosiserhöhung von Amlodipin auf 10 mg, jedoch traten weniger Ödeme auf (Aliskiren 150 mg/Amlodipin 5 mg 2,1% vs. Amlodipin 10 mg 11,2%).

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit essenzieller systolischer Hypertonie verglichen. Über 36 Wochen wurden 150 mg oder 300 mg Aliskiren pro Tag bzw. 5 mg oder 10 mg Ramipril pro Tag verabreicht mit einer optionalen add-on-Therapie mit Hydrochlorothiazid (12,5 mg oder 25 mg) in Woche 12 und Amlodipin (5 mg oder 10 mg) in Woche 22. Über einen Zeitraum von 12 Wochen senkte die Aliskiren-Monotherapie den systolischen/diastolischen Blutdruck um 14,0/5,1 mmHg, verglichen mit 11,6/3,6 mmHg für Ramipril. Dies bestätigt, dass Aliskiren bei den gewählten Dosierungen Ramipril nicht unterlegen ist. Die Unterschiede beim systolischen und diastolischen Blutdruck waren statistisch signifikant. Die Verträglichkeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch wurde Husten unter der Ramipril-Behandlung häufiger berichtet als unter der Aliskiren-Behandlung (14,2% vs. 4,4%), während Diarrhö häufiger unter Aliskiren- als unter Ramipril-Behandlung berichtet wurde (6,6% vs. 5,0%).

In einer 8-wöchigen Studie an 754 hypertensiven älteren (≥ 65 Jahre) und sehr alten (30% ≥ 75 Jahre) Patienten ergab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

Bei adipösen Patienten mit Hypertonie, die nicht ausreichend auf 25 mg HCTZ ansprachen, bewirkte die zusätzliche Gabe von Sprimeo 300 mg eine weitere Blutdrucksenkung, die mit derjenigen einer zusätzlichen Behandlung mit Irbesartan 300 mg oder Amlodipin 10 mg vergleichbar war.

Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie oder einen Einfluss auf die Pulsfrequenz. Übermäßige Blutdrucksenkung trat gelegentlich (0,1%) bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie auf, die mit Sprimeo allein behandelt wurden. Hypotonie wurde auch gelegentlich ($< 1\%$) während einer Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.

In einer 36-wöchigen Studie, in die 820 Patienten mit ischämischer linksventrikulärer Dysfunktion eingeschlossen waren, führte die zusätzliche Gabe von Aliskiren zur Standardtherapie verglichen mit Placebo zu keinen Änderungen hinsichtlich des ventrikulären Remodellings, bewertet mittels des linksventrikulären Volumens.

Die kombinierte Rate an kardiovaskulären Todesfällen, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, erneut auftretenden Herzinfarkten, Schlaganfällen und Wiederbelebung nach plötzlichem Tod war in der Aliskiren- und Placebogruppe vergleichbar. Jedoch war die Gabe von Aliskiren mit einer signifikant erhöhten Inzidenz einer Hyperkaliämie, Hypotonie und renalen Dysfunktion im Vergleich zur Placebogruppe verbunden.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) mit kardiovaskulärer oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung wurde Aliskiren hinsichtlich seines kardiovaskulären und/oder renalen Nutzens untersucht. Bei den meisten Patienten war der arterielle Blutdruck bei Studienbeginn gut kontrolliert. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulären und renalen Komplikationen.

In dieser Studie wurde die Gabe von Aliskiren 300 mg verglichen mit der Gabe von Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, die entweder einen Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker beinhaltete. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die vorläufigen Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,09 zugunsten des Placebos (95% Konfidenzintervall: 0,97, 1,22, zweiseitiges $p=0,17$). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beobachtet: renale Komplikationen (4,7% versus 3,3%), Hyperkaliämie (36,9% versus 27,1%), Hypotonie (18,4% versus 14,6%) und Schlaganfall (2,7% versus 2,0%). Die erhöhte Inzidenz von nicht tödlichen Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Eine vorteilhafte Wirkung von Sprimeo auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit nicht bekannt.

Elektrokardiographie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit Standard- und Holter-EKG wurden keine Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Resorption von Aliskiren werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma nach 1-3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aliskiren beträgt etwa 2-3%. Sehr fettreiche Nahrung verringert die C_{max} um 85% und die AUC um 70%. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Verabreichung innerhalb von 5-7 Tagen erreicht und sind etwa doppelt so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady-State etwa 135 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Aliskiren weitgehend im extravaskulären Raum verteilt. Die Bindung von Aliskiren an Plasmaproteine ist mittelstark (47-51%) und konzentrationsunabhängig.

Metabolismus und Elimination

Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 40 Stunden (Bereich von 34-41 Stunden). Der größte Teil von Aliskiren wird unverändert in den Fäzes ausgeschieden (78%). Etwa 1,4% der oralen Gesamtdosis werden metabolisiert. Das für den Metabolismus verantwortliche Enzym ist CYP3A4. Etwa 0,6% der Dosis werden nach oraler Verabreichung im Urin gefunden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 9 l/h.

Linearität/Nichtlinearität

Die Aliskiren-Exposition steigt mit zunehmender Dosis überproportional an. Nach Einmalgabe gilt im Dosisbereich von 75 bis 600 mg, dass eine Verdopplung der Dosis einen ca. 2,3- bzw. 2,6fachen Anstieg der AUC und C_{max} bewirkt. Im „Steady-State“ kann die Nichtlinearität noch ausgeprägter

sein. Mechanismen, die für die Abweichung von der Linearität verantwortlich sind, wurden nicht identifiziert. Ein möglicher Mechanismus ist die Sättigung von Transportern am Ort der Resorption oder der hepatobiliären Ausscheidung.

Patientencharakteristika

Aliskiren ist ein wirksames Antihypertensivum zur einmal täglichen Anwendung bei erwachsenen Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Body Mass Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Bei älteren Personen (> 65 Jahre) ist die AUC im Vergleich zu jüngeren um 50% erhöht. Geschlecht, Gewicht und ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Aliskiren.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ermittelt. Nach einer Einzeldosis und im Steady-State waren die relative AUC und C_{max} für Aliskiren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen 0,8- und 2-mal höher als bei gesunden Freiwilligen. Diese beobachteten Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis von Sprimeo erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Sprimeo wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Sprimeo mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde auch an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Aliskiren führte im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden zu sehr geringen Änderungen in der Pharmakokinetik von Aliskiren (Änderung der C_{max} weniger als 1,2-fach; Anstieg der AUC um bis zu 1,6-fach). Der Zeitpunkt der Hämodialyse änderte die Pharmakokinetik von Aliskiren bei den Patienten mit ESRD nicht signifikant. Daher ist bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD, bei denen eine Anwendung von Aliskiren als notwendig erachtet wird, keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch wird die Anwendung von Aliskiren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren war bei Patienten mit leichten bis schweren Lebererkrankungen nicht signifikant beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das karzinogene Potenzial wurde in einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen untersucht. Es wurde kein karzinogenes Potenzial festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, aufgetreten bei Ratten unter einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag, waren statistisch nicht signifikant. Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9- bis 11fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Mutagenität von Aliskiren zeigten keinerlei mutagenes Potenzial. Die Untersuchungen beinhalteten *In-vitro*-Tests mit Zellen von Bakterien und Säugetieren und *In-vivo*-Beurteilungen an Ratten.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Aliskiren traten unter einer Dosierung bis zu 600 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf eine embryofetale Toxizität oder Teratogenität auf. Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei

Ratten unter einer Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Die Dosierung bei Ratten und Kaninchen führte zu systemischen Belastungen, die 1- bis 4- bzw. 5-mal höher waren als die maximale empfohlene Dosis für den Menschen (300 mg).

Sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine Nebenwirkungen auf zentralnervöse, respiratorische oder kardiale Funktionen. Befunde in den Tierstudien zur Toxikologie bei wiederholter Anwendung standen in Übereinstimmung mit dem bekannten lokalen Irritationspotenzial oder den erwarteten pharmakologischen Effekten von Aliskiren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Crospovidon
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Hypromellose
Macrogol
Talkum
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PA/Alu/PVC – Alu Blister)

Die Packungen enthalten 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 oder 280 Tabletten.

Die Packungen mit 84 (3x28), 98 (2x49) und 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen.

Blisterpackungen (Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu Blister)

Die Packungen enthalten 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 oder 280 Tabletten.

Die Packungen mit 98 (2x49) oder 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen.

Die Packungen mit 56 und 98 (2x49) Tabletten sind perforierte Einzeldosenblister.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/407/001-010
EU/1/07/407/021-030

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.08.2007

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sprimeo 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellrote, bikonvexe, ovale Tablette mit dem Aufdruck „IU“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung von Sprimeo beträgt einmal täglich 150 mg. Bei Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis auf einmal täglich 300 mg erhöht werden.

Der blutdrucksenkende Effekt zeigt sich im Wesentlichen innerhalb von zwei Wochen (85-90%) nach Therapiebeginn mit einmal täglich 150 mg.

Sprimeo kann entweder allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva angewendet werden. Ausgenommen ist die Anwendung in Kombination mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) oder mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Sprimeo sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Sprimeo sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Sprimeo wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Sprimeo mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosierung von Aliskiren bei älteren Patienten beträgt 150 mg. Bei der Mehrzahl der älteren Patienten werden keine klinisch bedeutsamen zusätzlichen Blutdrucksenkungen beobachtet, wenn die Dosierung auf 300 mg erhöht wird.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

Spriemeo wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.

Angeborenes oder idiopathisches Angioödem.

Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei hochpotenten P-gp-Inhibitoren, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (z. B. Chinidin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aliskiren sollte mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] Klasse III – IV) angewendet werden.

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Spriemeo abgesetzt werden.

Doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei prädisponierten Personen wurden Hypotonie, Synkopen, Schlaganfälle, Hyperkaliämien und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) berichtet, insbesondere wenn Arzneimittel, die dieses System beeinflussen, kombiniert werden (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird eine doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Kombination von Aliskiren mit einem Inhibitor des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) nicht empfohlen.

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Angioödeme

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödeme oder Symptome, die auf Angioödeme hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet.

Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödeme oder Symptome, die auf Angioödeme hindeuten, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, während der Behandlung mit Aliskiren ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Daher ist bei Verschreibung von Aliskiren für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte Vorsicht angezeigt. Diese Patienten sollten während der Behandlung, besonders zu Behandlungsbeginn, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sprimeo sollte unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumen- und/oder Salzmenge (z.B. bei Behandlung mit hochdosierten Diuretika) könnte nach Einleitung der Behandlung mit Sprimeo eine symptomatische Hypotonie auftreten. Dieser Zustand ist vor der Verabreichung von Sprimeo auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In klinischen Studien wurde Sprimeo nicht bei Patienten mit Hypertonie und schwerer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oder $1,70 \text{ mg/dl}$ bei Frauen und $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oder $2,00 \text{ mg/dl}$ bei Männern und/oder geschätzte GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), Dialyse, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie in der Anamnese untersucht. Sprimeo wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nicht empfohlen.

Wie andere Arzneistoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, sollte auch Aliskiren bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit ACEIs oder ARBs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines akuten Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Nach Markteinführung wurden unter Aliskiren Anstiege des Serumkaliumspiegels beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) noch verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird.

Nierenarterienstenose

Für die Anwendung von Sprimeo bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelniere liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Moderate P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von 300 mg Aliskiren und 200 mg Ketoconazol bzw. 240 mg Verapamil führte zu einer Zunahme der Aliskiren-AUC um 76% bzw. 97%. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit moderaten P-gp-Inhibitoren wie Ketoconazol oder Verapamil angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Die in klinischen Pharmakokinetikstudien untersuchten Arzneistoffe umfassten Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-Mononitrat und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aliskiren mit Metformin ($\downarrow 28\%$), Amlodipin ($\uparrow 29\%$) oder Cimetidin ($\uparrow 19\%$) änderte sich die C_{\max} oder AUC von Sprimeo um 20% bis 30%. Bei Verabreichung mit Atorvastatin stiegen AUC und C_{\max} von Sprimeo im Steady-State um 50%. Die gleichzeitige Gabe von Sprimeo hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Metformin oder Amlodipin. Daher ist weder für Sprimeo noch für diese gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

Die Bioverfügbarkeit von Digoxin und Verapamil kann durch Sprimeo leicht verringert werden.

In Tierversuchen wurde gezeigt, dass P-gp eine wesentliche Einflussgröße für die Bioverfügbarkeit von Sprimeo ist. Substanzen, die P-gp induzieren (Johanniskraut, Rifampicin), könnten daher die Bioverfügbarkeit von Sprimeo erniedrigen.

Wechselwirkungen mit CYP450

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe unter „Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein“).

Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System. In einer klinischen Studie verringerte Rifampizin, ein Induktor von P-gp, die Bioverfügbarkeit von Aliskiren um ungefähr 50%. Andere Induktoren von P-gp (Johanniskraut) könnten die Bioverfügbarkeit von Sprimeo verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das „Gewebe-zu-Plasma Konzentrationsverhältnis“ erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

Potente P-gp-Inhibitoren

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{\max} von Aliskiren 75 mg um das ca. 2,5-Fache und die AUC um das ca. 5-Fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Bei gesunden Probanden erhöhte Itraconazol (100 mg) die AUC und die C_{\max} von Aliskiren (150 mg) um das 6,5- bzw. 5,8-Fache. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Moderate P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) bzw. Verapamil (240 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der AUC von Aliskiren um 76% bzw. 97%. Die Veränderung der Aliskiren-

Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol oder Verapamil liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Absorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol, Verapamil oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp

Es wurden keine relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin, Amlodipin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady-State AUC und C_{max} um 50%.

Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptide (OATP)

Präklinische Studien zeigen, dass Aliskiren ein Substrat von organischen Anionen transportierenden Polypeptiden sein könnte. Deshalb besteht bei gleichzeitiger Verabreichung die Möglichkeit von Interaktionen zwischen OATP-Inhibitoren und Aliskiren (siehe Wechselwirkung mit Grapefruitsaft).

Furosemid

Bei gleichzeitiger Gabe von Sprimeo Aliskiren und Furosemid wurden AUC und C_{max} von Furosemid um 28% bzw. 49% reduziert. Daher wird empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid die Wirkung zu überwachen, um in klinischen Fällen von Volumenüberlastung eine mögliche Unterversorgung zu vermeiden.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und NSAIDs Vorsicht geboten.

Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Grapefruitsaft

Die Gabe von Grapefruitsaft zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der C_{max} von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 150 mg führte zu einer 61%igen Abnahme der AUC von Aliskiren und die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 300 mg zu einer 38%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch Grapefruitsaft verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Sprimeo wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Warfarin

Die Auswirkungen von Sprimeo auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

Nahrungsaufnahme

Es wurde gezeigt, dass sehr fettreiche Nahrung die Aufnahme von Sprimeo deutlich verringert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Sprimeo war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das RAAS wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das RAAS, sollte Sprimeo nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters oder von Frauen, die eine Schwangerschaft planen, angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ärzte, die auf das RAAS wirkende Präparate verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko dieser Substanzen während der Schwangerschaft aufklären. Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Sprimeo entsprechend abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Sprimeo wird in die Milch von stillenden Ratten abgegeben. Daher wird die Anwendung bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte jedoch beachtet werden, dass bei jeder antihypertensiven Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können. Sprimeo hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Unbedenklichkeit von Sprimeo wurde an mehr als 7.800 Patienten untersucht; davon wurden mehr als 2.300 länger als 6 Monate und mehr als 1.200 länger als 1 Jahr behandelt. Die Inzidenz von Nebenwirkungen zeigte keine Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Body Mass Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Die Behandlung mit Sprimeo führte zu einer Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen, die bis zu einer Dosierung von 300 mg mit Placebo vergleichbar war. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend, und erforderten nur selten einen Therapieabbruch. Als häufigste Nebenwirkung trat Diarrhö auf.

Die unerwünschten Wirkungen (Tabelle 1) sind unter folgenden Überschriften entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Diarrhö

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut

Selten: Angioödeme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Akutes Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Periphere Ödeme

Untersuchungen

Häufig: Hyperkaliämie

Selten: Abfall des Hämoglobins, Abfall des Hämatokrits

Selten: Anstieg des Blutkreatinins

Während der Behandlung mit Aliskiren kam es zum Auftreten von Angioödem und Überempfindlichkeitsreaktionen. In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Aliskiren selten Angioödeme und Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Vergleichspräparat war.

Fälle von Angioödem oder Symptome, die auf Angioödeme hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), wurden auch nach Markteinführung berichtet. Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödeme oder Symptome, die auf Angioödeme hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (ACE-Inhibitoren oder ARBs).

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet.

Falls Anzeichen auftreten, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion/Angioödem hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Arthralgien wurden nach Markteinführung beobachtet. In einigen Fällen traten sie als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion auf.

Laboruntersuchungen

In kontrollierten klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern selten mit der Verabreichung von Sprimeo assoziiert. In klinischen Studien an Patienten mit Hypertonie hatte Sprimeo keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Nüchterntriglyzeride, Nüchtern glukose oder Harnsäure.

Hämoglobin und Hämatokrit: Es wurde ein geringgradiger Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit (mittlerer Abfall um etwa 0,05 mMol/l bzw. 0,16 Volumenprozent) beobachtet. Bei keinem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Anämie abgebrochen. Dieser Effekt wird auch bei anderen

Substanzen beobachtet, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, zum Beispiel bei ACEIs und ARBs.

Serumkalium: Unter Aliskiren wurden Anstiege des Serumkaliums beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die auf das RAAS wirken, oder von NSAIDs verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird. Die Anwendung von Aliskiren in Kombination mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Periphere Ödeme, Anstieg des Blutkreatinins und schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut wurden ebenfalls berichtet.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung beim Menschen liegen nur begrenzte Daten vor. Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren. Sollte eine symptomatische Hypotonie auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.

In einer Studie an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD = End Stage Renal Disease) war die Clearance von Aliskiren gering (< 2% der oralen Clearance). Daher ist die Dialyse nicht zur Behandlung einer Aliskiren-Überdosierung geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Renin-Inhibitor, ATC-Code: C09XA02

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Inhibitor des humanen Renins.

Durch Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel gesenkt. Während andere RAAS-Hemmer (ACEI und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)) einen kompensatorischen Anstieg der Plasmareninaktivität (PRA) verursachen, nimmt die PRA bei Bluthochdruckpatienten durch die Behandlung mit Aliskiren um etwa 50 bis 80% ab. Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurden ähnliche Reduktionen gefunden. Die klinischen Implikationen der unterschiedlichen Wirkung auf die PRA sind derzeit nicht bekannt.

Hypertonie

Bei Bluthochdruckpatienten senkte Sprimeo bei einmal täglicher Gabe in Dosierungen von 150 mg und 300 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung hielt über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (die Wirkung bleibt am frühen Morgen erhalten). Bei einer Dosierung von 300 mg betrug das durchschnittliche „Peak-Trough“-Verhältnis für das diastolische Ansprechen bis zu 98%. 85 bis 90% des maximalen blutdrucksenkenden Effekts wurden nach 2 Wochen beobachtet. Die Blutdrucksenkung wurde während der Langzeitbehandlung aufrechterhalten und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Body Mass Index und ethnischer

Zugehörigkeit. Sprimeo wurde an 1.864 Patienten ab 65 Jahren und an 426 Patienten ab 75 Jahren untersucht.

In Monotherapiestudien mit Sprimeo zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt mit dem anderer Klassen von Antihypertensiva einschließlich ACEI und ARB vergleichbar war. Im Vergleich mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid - HCTZ) senkte 300 mg Sprimeo nach einer 12-wöchigen Behandlung den systolischen/diastolischen Blutdruck um 17,0/12,3 mmHg gegenüber 14,4/10,5 mmHg unter 25 mg HCTZ.

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie vor, bei denen Sprimeo zusätzlich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid, dem Calcium-Kanalblocker Amlodipin und dem Beta-Blocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen wurden gut vertragen. Sprimeo bewirkte einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, wenn es zusammen mit Hydrochlorothiazid gegeben wurde. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf 5 mg des Kalziumkanalblockers Amlodipin ansprachen, bewirkte die zusätzliche Gabe von Sprimeo 150 mg eine Blutdrucksenkung, die vergleichbar war mit einer Dosiserhöhung von Amlodipin auf 10 mg, jedoch traten weniger Ödeme auf (Aliskiren 150 mg/Amlodipin 5 mg 2,1% vs. Amlodipin 10 mg 11,2%).

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit essenzieller systolischer Hypertonie verglichen. Über 36 Wochen wurden 150 mg oder 300 mg Aliskiren pro Tag bzw. 5 mg oder 10 mg Ramipril pro Tag verabreicht mit einer optionalen add-on-Therapie mit Hydrochlorothiazid (12,5 mg oder 25 mg) in Woche 12 und Amlodipin (5 mg oder 10 mg) in Woche 22. Über einen Zeitraum von 12 Wochen senkte die Aliskiren-Monotherapie den systolischen/diastolischen Blutdruck um 14,0/5,1 mmHg, verglichen mit 11,6/3,6 mmHg für Ramipril. Dies bestätigt, dass Aliskiren bei den gewählten Dosierungen Ramipril nicht unterlegen ist. Die Unterschiede beim systolischen und diastolischen Blutdruck waren statistisch signifikant. Die Verträglichkeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch wurde Husten unter der Ramipril-Behandlung häufiger berichtet als unter der Aliskiren-Behandlung (14,2% vs. 4,4%), während Diarrhö häufiger unter Aliskiren- als unter Ramipril-Behandlung berichtet wurde (6,6% vs. 5,0%).

In einer 8-wöchigen Studie an 754 hypertensiven älteren (≥ 65 Jahre) und sehr alten (30% ≥ 75 Jahre) Patienten ergab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

Bei adipösen Patienten mit Hypertonie, die nicht ausreichend auf 25 mg HCTZ ansprachen, bewirkte die zusätzliche Gabe von Sprimeo 300 mg eine weitere Blutdrucksenkung, die mit derjenigen einer zusätzlichen Behandlung mit Irbesartan 300 mg oder Amlodipin 10 mg vergleichbar war.

Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie oder einen Einfluss auf die Pulsfrequenz. Übermäßige Blutdrucksenkung trat gelegentlich (0,1%) bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie auf, die mit Sprimeo allein behandelt wurden. Hypotonie wurde auch gelegentlich ($< 1\%$) während einer Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.

In einer 36-wöchigen Studie, in die 820 Patienten mit ischämischer linksventrikulärer Dysfunktion eingeschlossen waren, führte die zusätzliche Gabe von Aliskiren zur Standardtherapie verglichen mit Placebo zu keinen Änderungen hinsichtlich des ventrikulären Remodellings, bewertet mittels des linksventrikulären Volumens.

Die kombinierte Rate an kardiovaskulären Todesfällen, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, erneut auftretenden Herzinfarkten, Schlaganfällen und Wiederbelebung nach plötzlichem Tod war in der Aliskiren- und Placebogruppe vergleichbar. Jedoch war die Gabe von Aliskiren mit einer signifikant erhöhten Inzidenz einer Hyperkaliämie, Hypotonie und renalen Dysfunktion im Vergleich zur Placebogruppe verbunden.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) mit kardiovaskulärer oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung wurde Aliskiren hinsichtlich seines kardiovaskulären und/oder renalen Nutzens untersucht. Bei den meisten Patienten war der arterielle Blutdruck bei Studienbeginn gut kontrolliert. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulären und renalen Komplikationen.

In dieser Studie wurde die Gabe von Aliskiren 300 mg verglichen mit der Gabe von Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, die entweder einen Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker beinhaltete. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die vorläufigen Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,09 zugunsten des Placebos (95% Konfidenzintervall: 0,97, 1,22, zweiseitiges $p=0,17$). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beobachtet: renale Komplikationen (4,7% versus 3,3%), Hyperkaliämie (36,9% versus 27,1%), Hypotonie (18,4% versus 14,6%) und Schlaganfall (2,7% versus 2,0%). Die erhöhte Inzidenz von nicht tödlichen Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Eine vorteilhafte Wirkung von Sprimeo auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit nicht bekannt.

Elektrokardiographie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit Standard- und Holter-EKG wurden keine Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Resorption von Aliskiren werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma nach 1-3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aliskiren beträgt etwa 2-3%. Sehr fettreiche Nahrung verringert die C_{max} um 85% und die AUC um 70%. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Verabreichung innerhalb von 5-7 Tagen erreicht und sind etwa doppelt so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady-State etwa 135 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Aliskiren weitgehend im extravaskulären Raum verteilt. Die Bindung von Aliskiren an Plasmaproteine ist mittelstark (47-51%) und konzentrationsunabhängig.

Metabolismus und Elimination

Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 40 Stunden (Bereich von 34-41 Stunden). Der größte Teil von Aliskiren wird unverändert in den Fäzes ausgeschieden (78%). Etwa 1,4% der oralen Gesamtdosis werden metabolisiert. Das für den Metabolismus verantwortliche Enzym ist CYP3A4. Etwa 0,6% der Dosis werden nach oraler Verabreichung im Urin gefunden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 9 l/h.

Linearität/Nichtlinearität

Die Aliskiren-Exposition steigt mit zunehmender Dosis überproportional an. Nach Einmalgabe gilt im Dosisbereich von 75 bis 600 mg, dass eine Verdopplung der Dosis einen ca. 2,3- bzw. 2,6fachen

Anstieg der AUC und C_{\max} bewirkt. Im „Steady-State“ kann die Nichtlinearität noch ausgeprägter sein. Mechanismen, die für die Abweichung von der Linearität verantwortlich sind, wurden nicht identifiziert. Ein möglicher Mechanismus ist die Sättigung von Transportern am Ort der Resorption oder der hepatobiliären Ausscheidung.

Patientencharakteristika

Aliskiren ist ein wirksames Antihypertensivum zur einmal täglichen Anwendung bei erwachsenen Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Body Mass Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Bei älteren Personen (> 65 Jahre) ist die AUC im Vergleich zu jüngeren um 50% erhöht. Geschlecht, Gewicht und ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Aliskiren.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ermittelt. Nach einer Einzeldosis und im Steady-State waren die relative AUC und C_{\max} für Aliskiren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen 0,8- und 2-mal höher als bei gesunden Freiwilligen. Diese beobachteten Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis von Spimeo erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Spimeo wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Spimeo mit ARBs oder ACEIs ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde auch an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Aliskiren führte im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden zu sehr geringen Änderungen in der Pharmakokinetik von Aliskiren (Änderung der C_{\max} weniger als 1,2-fach; Anstieg der AUC um bis zu 1,6-fach). Der Zeitpunkt der Hämodialyse änderte die Pharmakokinetik von Aliskiren bei den Patienten mit ESRD nicht signifikant. Daher ist bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD, bei denen eine Anwendung von Aliskiren als notwendig erachtet wird, keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch wird die Anwendung von Aliskiren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren war bei Patienten mit leichten bis schweren Lebererkrankungen nicht signifikant beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das karzinogene Potenzial wurde in einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen untersucht. Es wurde kein karzinogenes Potenzial festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, aufgetreten bei Ratten unter einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag, waren statistisch nicht signifikant. Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9- bis 11fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Mutagenität von Aliskiren zeigten keinerlei mutagenes Potenzial. Die Untersuchungen beinhalteten *In-vitro*-Tests mit Zellen von Bakterien und Säugetieren und *In-vivo*-Beurteilungen an Ratten.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Aliskiren traten unter einer Dosierung bis zu 600 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf eine embryofetale

Toxizität oder Teratogenität auf. Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten unter einer Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Die Dosierung bei Ratten und Kaninchen führte zu systemischen Belastungen, die 1- bis 4- bzw. 5-mal höher waren als die maximale empfohlene Dosis für den Menschen (300 mg).

Sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine Nebenwirkungen auf zentralnervöse, respiratorische oder kardiale Funktionen. Befunde in den Tierstudien zur Toxikologie bei wiederholter Anwendung standen in Übereinstimmung mit dem bekannten lokalen Irritationspotenzial oder den erwarteten pharmakologischen Effekten von Aliskiren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Crospovidon
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Hypromellose
Macrogol
Talkum
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PA/Alu/PVC – Alu Blister)

Die Packungen enthalten 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 oder 280 Tabletten.

Die Packungen mit 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) und 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen..

Blisterpackungen (Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu Blister)

Die Packungen enthalten 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 oder 280 Tabletten.

Die Packungen mit 98 (2x49) oder 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen.

Die Packungen mit 56 und 98 (2x49) Tabletten sind perforierte Einzeldosenblister.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/407/011-020
EU/1/07/407/031-040

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.08.2007

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN
BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE
UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im RMP vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2 der Zulassung und alle künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;
 - innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
 - nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- VERPFLICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens, die folgenden Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die endgültigen	31. Juli 2012

Ergebnisse und Studienberichte für die aktive Behandlungsphase der ALTITUDE-Studie einreichen, sobald sie verfügbar sind.	
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss einen aktualisierten Risikomanagement-Plan (RMP), der alle Sicherheitsbedenken, Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Interventionen, die darauf ausgelegt sind, Risiken zu identifizieren, zu charakterisieren, vorzubeugen oder zu minimieren, einreichen.	Innerhalb eines Monat nach der Kommissionsentscheidung

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL FÜR PACKUNGSEINHEIT MIT PA/ALU/PVC BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo 150 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
56 Filmtabletten
90 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/407/001	7 Filmtabletten
EU/1/07/407/002	14 Filmtabletten
EU/1/07/407/003	28 Filmtabletten
EU/1/07/407/004	30 Filmtabletten
EU/1/07/407/005	50 Filmtabletten
EU/1/07/407/006	56 Filmtabletten
EU/1/07/407/008	90 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Sprimeo 150 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT MIT PCTFE/PVC BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo 150 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
56 Filmtabletten
90 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/407/021	14 Filmtabletten
EU/1/07/407/022	28 Filmtabletten
EU/1/07/407/023	30 Filmtabletten
EU/1/07/407/024	50 Filmtabletten
EU/1/07/407/025	56 Filmtabletten
EU/1/07/407/026	56 Filmtabletten (perforierte Einzeldosenblister)
EU/1/07/407/027	90 Filmtabletten
EU/1/07/407/028	98 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Sprimeo 150 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

BLISTERPACKUNG (KALENDERPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sprimeo 150 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG DER ZWISCHENPACKUNG

FALTSCHACHTEL FÜR ZWISCHENPACKUNG DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX) MIT PA/ALU/PVC BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo 150 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 20 Packungen zu je 14 Filmtabletten.
28 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 3 Packungen zu je 28 Tabletten.
49 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ARTEN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/407/007	84 Filmtabletten (3x28)
EU/1/07/407/009	98 Filmtabletten (2x49)
EU/1/07/407/010	280 Filmtabletten (20x14)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Sprimeo 150 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL FÜR BÜNDELPACKUNGEN (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX) MIT PA/ALU/PVC BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sprimeo 150 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Filmtabletten
Bündelpackung mit 3 Packungen zu je 28 Tabletten.
98 Filmtabletten
Bündelpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
280 Filmtabletten
Bündelpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/407/007	84 Filmtabletten (3x28)
EU/1/07/407/009	98 Filmtabletten (2x49)
EU/1/07/407/010	280 Filmtabletten (20x14)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Sprimeo 150 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR ZWISCHENPACKUNG DER BÜNDELPACKUNGEN (OHNE BLUE BOX) MIT PCTFE/PVC BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo 150 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.
49 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/407/029	98 Filmtabletten (2x49) (perforierte Einzeldosenblister)
EU/1/07/407/030	280 Filmtabletten (20x14)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Sprimeo 150 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR BÜNDELPACKUNGEN (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX) MIT PCTFE/PVC BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo 150 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

280 Filmtabletten
Bündelpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.
98 Filmtabletten
Bündelpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/407/029	98 Filmtabletten (2x49) (perforierte Einzeldosenblister)
EU/1/07/407/030	280 Filmtabletten (20x14)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Sprimeo 150 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL FÜR PACKUNGSEINHEIT MIT PA/ALU/PVC BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo 300 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/407/011	7 Filmtabletten
EU/1/07/407/012	14 Filmtabletten
EU/1/07/407/013	28 Filmtabletten
EU/1/07/407/014	30 Filmtabletten
EU/1/07/407/015	50 Filmtabletten
EU/1/07/407/016	56 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Sprimeo 300 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT MIT PCTFE/PVC BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo 300 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
56 Filmtabletten
90 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/407/031	14 Filmtabletten
EU/1/07/407/032	28 Filmtabletten
EU/1/07/407/033	30 Filmtabletten
EU/1/07/407/034	50 Filmtabletten
EU/1/07/407/035	56 Filmtabletten
EU/1/07/407/036	56 Filmtabletten (perforierte Einzeldosenblister)
EU/1/07/407/037	90 Filmtabletten
EU/1/07/407/038	98 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Sprimeo 300 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

BLISTERPACKUNG (KALENDERPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo 300 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG DER ZWISCHENPACKUNG

FALTSCHACHTEL FÜR ZWISCHENPACKUNG DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX) MIT PA/ALU/PVC BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo 300 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 20 Packungen zu je 14 Filmtabletten.
28 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 3 Packungen zu je 28 Tabletten.
30 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 3 Packungen zu je 30 Tabletten.
49 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Sprimeo 300 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL FÜR BÜNDELPACKUNGEN (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX) MIT PA/ALU/PVC BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo 300 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Filmtabletten
Bündelpackung mit 3 Packungen zu je 28 Tabletten.
90 Filmtabletten
Bündelpackung mit 3 Packungen zu je 30 Tabletten.
98 Filmtabletten
Bündelpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
280 Filmtabletten
Bündelpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Sprimeo 300 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR ZWISCHENPACKUNG DER BÜNDELPACKUNGEN (OHNE BLUE BOX) MIT PCTFE/PVC BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primeo 300 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 20 Packungen zu je 14 Filmtabletten.
49 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/407/039	98 Filmtabletten (2x49) (perforierte Einzeldosenblister)
EU/1/07/407/040	280 Filmtabletten (20x14)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Sprimeo 300 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL FÜR PACKUNGSEINHEIT MIT PA/ALU/PVC BLISTERN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sprimeo 300 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

280 Filmtabletten
Bündelpackung mit 20 Packungen zu je 14 Filmtabletten.
98 Filmtabletten
Bündelpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE

**BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/407/039	98 Filmtabletten (2x49) (perforierte Einzeldosenblister)
EU/1/07/407/040	280 Filmtabletten (20x14)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Spriemo 300 mg

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Primeo 150 mg Filmtabletten Aliskiren

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Primeo und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Primeo beachten?
3. Wie ist Primeo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Primeo aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST PRIMEO UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Primeo gehört zu einer neuen Klasse von Arzneimitteln, den so genannten Renin-Inhibitoren. Mit Hilfe von Primeo wird ein hoher Blutdruck gesenkt. Renin-Inhibitoren verringern die vom Körper produzierte Menge von Angiotensin II. Angiotensin II bewirkt eine Verengung der Blutgefäße, wodurch der Blutdruck ansteigt. Eine Verringerung der Menge an Angiotensin II bewirkt, dass sich die Blutgefäße entspannen. Dies führt zu einer Senkung des Blutdrucks.

Ein hoher Blutdruck steigert die Arbeitsbelastung von Herz und Arterien. Wenn dieser Zustand lange anhält, können dadurch die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren geschädigt werden, was zu Schlaganfall, Herzversagen, Herzinfarkt oder Nierenversagen führen kann. Wenn der Blutdruck auf einen normalen Wert gesenkt wird, reduziert sich das Risiko für die Entwicklung solcher Erkrankungen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON PRIMEO BEACHTEN?

Primeo darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Aliskiren oder einen der sonstigen Bestandteile von Primeo sind. Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn bei Ihnen die folgenden Formen eines Angioödems (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) aufgetreten sind:
 - Angioödeme bei der Einnahme von Aliskiren.
 - Angeborene Angioödeme.
 - Angioödeme unbekannter Ursache.
- während der letzten 6 Schwangerschaftsmonate oder wenn Sie stillen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

- wenn Sie Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis verwendet wird), Itraconazol (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet wird) oder Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen) einnehmen.
- wenn Sie Diabetes mellitus haben oder Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist und Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 oder
 - einen „Angiotensin-2-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Sprimeo ist erforderlich

- wenn Sie ein Diuretikum einnehmen (Arzneimittel, die auch als „harntreibende Mittel“ bekannt sind und die Menge an Urin, die Sie ausscheiden, erhöhen).
- wenn Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 oder
 - einen „Angiotensin-2-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
- wenn Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist, wird Ihr Arzt sorgfältig abwägen, ob Sprimeo für Sie geeignet ist, und Sie möglicherweise sorgfältig überwachen.
- wenn Sie ein Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) bekommen. Wenn dies geschieht, beenden Sie die Einnahme von Sprimeo und kontaktieren Sie Ihren Arzt.

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, bevor Sie Sprimeo einnehmen.

Die Anwendung von Sprimeo bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

Die übliche Dosierung von Sprimeo für Patienten, die älter sind als 65 Jahre, ist 150 mg.

Bei Anwendung von Sprimeo mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis ändern oder andere Vorsichtsmaßnahmen einhalten, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel nehmen:

- Arzneimittel, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dies schließt kaliumsparende Diuretika und Kaliumpräparate ein.
- Furosemid, ein Arzneimittel, das zu den als Diuretika oder „harntreibende Arzneimittel“ bekannten Medikamenten gehört und verwendet wird, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen.
- Eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 oder
 - einen „Angiotensin-2-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
- Ketoconazol, ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen.
- Verapamil, ein Arzneimittel zur Blutdrucksenkung, zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder der Angina pectoris.

- Bestimmte Arten von Schmerzmitteln, so genannte nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs).

Bei Einnahme von Primeo zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten Primeo einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten Primeo nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Primeo darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Es ist wichtig, dass Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen, wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder eine Schwangerschaft planen. Sie dürfen nicht stillen, wenn Sie Primeo einnehmen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Möglicherweise fühlen Sie sich schwindlig. Dadurch kann Ihre Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigt werden. Bevor Sie ein Fahrzeug führen, eine Maschine bedienen oder eine andere Tätigkeit ausüben, die Konzentration erfordert, sollten Sie sichergehen, dass Sie wissen, wie Sie auf die Wirkung von Primeo reagieren.

3. WIE IST PRIMEO EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Primeo immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Personen mit hohem Blutdruck bemerken oft keine Anzeichen dieses Problems. Viele können sich völlig gesund fühlen. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes einnehmen um die besten Ergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern. Halten Sie Ihre Arzttermine ein, auch wenn Sie sich wohl fühlen.

Die übliche Anfangsdosis ist eine 150-mg-Tablette einmal täglich.

Je nachdem, wie Sie auf die Behandlung reagieren, kann Ihr Arzt Ihnen eine höhere Dosis von einer 300-mg-Tablette einmal täglich verordnen. Ihr Arzt kann Primeo zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung eines hohen Blutdrucks verordnen.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, dass Sie die Tabletten mit etwas Wasser einnehmen. Sie sollten Primeo einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten Primeo nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Primeo eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Primeo-Tabletten eingenommen haben, suchen Sie sofort einen Arzt auf. Sie benötigen vielleicht ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Primeo vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von Primeo vergessen haben, holen Sie dies nach, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie danach die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn es jedoch schon fast Zeit für Ihre nächste Dosis ist, nehmen sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Sprimeo Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind. Möglicherweise müssen Sie die Einnahme von Sprimeo beenden.

Häufig (weniger als 1 von 10 Patienten): Durchfall, Gelenkschmerzen (Arthralgie), hoher Kaliumwert im Blut, Schwindel.

Gelegentlich (weniger als 1 von 100 Patienten): Hautausschlag (dies kann auch ein Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Angioödem sein – siehe nachfolgend unter „selten“), Nierenprobleme einschließlich akutes Nierenversagen (stark verringerte Urinmenge), Schwellung der Hände, Knöchel oder Füße (peripheres Ödem), schwere Hautreaktionen (toxisch epidermale Nekrolyse und/oder Reaktionen der Mundschleimhaut – Hautrötung, Bläschenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber), niedriger Blutdruck.

Selten (weniger als 1 von 1.000 Patienten): Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) und Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel), erhöhter Kreatininwert im Blut.

5. WIE IST SPRIMEO AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats. Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Sprimeo enthält

- Der Wirkstoff ist Aliskiren (als Hemifumarat) 150 mg.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat, Macrogol, mikrokristalline Cellulose, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

Wie Sprimeo aussieht und Inhalt der Packung

Sprimeo 150 mg Filmtabletten sind hellrosa, bikonvexe, runde Tabletten mit dem Aufdruck „IL“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Sprimeo ist in Packungen zu 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 oder 280 Tabletten erhältlich. Die Packungen mit 84 (3x28), 98 (2x49) und 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen. Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Osterreich

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 Inc.
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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/verfügbar>.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Primeo 300 mg Filmtabletten Aliskiren

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Primeo und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Primeo beachten?
3. Wie ist Primeo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Primeo aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST PRIMEO UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Primeo gehört zu einer neuen Klasse von Arzneimitteln, den so genannten Renin-Inhibitoren. Mit Hilfe von Primeo wird ein hoher Blutdruck gesenkt. Renin-Inhibitoren verringern die vom Körper produzierte Menge von Angiotensin II. Angiotensin II bewirkt eine Verengung der Blutgefäße, wodurch der Blutdruck ansteigt. Eine Verringerung der Menge an Angiotensin II bewirkt, dass sich die Blutgefäße entspannen. Dies führt zu einer Senkung des Blutdrucks.

Ein hoher Blutdruck steigert die Arbeitsbelastung von Herz und Arterien. Wenn dieser Zustand lange anhält, können dadurch die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren geschädigt werden, was zu Schlaganfall, Herzversagen, Herzinfarkt oder Nierenversagen führen kann. Wenn der Blutdruck auf einen normalen Wert gesenkt wird, reduziert sich das Risiko für die Entwicklung solcher Erkrankungen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON PRIMEO BEACHTEN?

Primeo darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Aliskiren oder einen der sonstigen Bestandteile von Primeo sind. Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn bei Ihnen die folgenden Formen eines Angioödems (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) aufgetreten sind:
 - Angioödeme bei der Einnahme von Aliskiren.
 - Angeborene Angioödeme.
 - Angioödeme unbekannter Ursache.
- während der letzten 6 Schwangerschaftsmonate oder wenn Sie stillen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

- wenn Sie Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis verwendet wird), Itraconazol (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet wird) oder Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen) einnehmen.
- wenn Sie Diabetes mellitus haben oder Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist und Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 oder
 - einen „Angiotensin-2-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Sprimeo ist erforderlich

- wenn Sie ein Diuretikum einnehmen (Arzneimittel, die auch als „harntreibende Mittel“ bekannt sind und die Menge an Urin, die Sie ausscheiden, erhöhen).
- wenn Sie eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks anwenden:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 oder
 - einen „Angiotensin-2-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
- wenn Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist, wird Ihr Arzt sorgfältig abwägen, ob Sprimeo für Sie geeignet ist, und Sie möglicherweise sorgfältig überwachen.
- wenn Sie ein Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) bekommen. Wenn dies geschieht, beenden Sie die Einnahme von Sprimeo und kontaktieren Sie Ihren Arzt.

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, bevor Sie Sprimeo einnehmen.

Die Anwendung von Sprimeo bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

Die übliche Dosierung von Sprimeo für Patienten, die älter sind als 65 Jahre, ist 150 mg.

Bei Anwendung von Sprimeo mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis ändern oder andere Vorsichtsmaßnahmen einhalten, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel nehmen:

- Arzneimittel, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dies schließt kaliumsparende Diuretika und Kaliumpräparate ein.
- Furosemid, ein Arzneimittel, das zu den als Diuretika oder „harntreibende Arzneimittel“ bekannten Medikamenten gehört und verwendet wird, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen.
- Eine der folgenden Gruppen von Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks:
 - einen „Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)“ wie z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril usw.
 oder
 - einen „Angiotensin-2-Rezeptor-Blocker“ wie z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan usw.
- Ketoconazol, ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen.
- Verapamil, ein Arzneimittel zur Blutdrucksenkung, zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder der Angina pectoris.

- Bestimmte Arten von Schmerzmitteln, so genannte nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs).

Bei Einnahme von Sprimeo zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten Sprimeo einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten Sprimeo nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sprimeo darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Es ist wichtig, dass Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen, wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder eine Schwangerschaft planen. Sie dürfen nicht stillen, wenn Sie Sprimeo einnehmen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Möglicherweise fühlen Sie sich schwindlig. Dadurch kann Ihre Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigt werden. Bevor Sie ein Fahrzeug führen, eine Maschine bedienen oder eine andere Tätigkeit ausüben, die Konzentration erfordert, sollten Sie sichergehen, dass Sie wissen, wie Sie auf die Wirkung von Sprimeo reagieren.

3. WIE IST SPRIMEO EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Sprimeo immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Personen mit hohem Blutdruck bemerken oft keine Anzeichen dieses Problems. Viele können sich völlig gesund fühlen. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes einnehmen um die besten Ergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern. Halten Sie Ihre Arzttermine ein, auch wenn Sie sich wohl fühlen.

Die übliche Anfangsdosis ist eine 150-mg-Tablette einmal täglich.

Je nachdem, wie Sie auf die Behandlung reagieren, kann Ihr Arzt Ihnen eine höhere Dosis von einer 300-mg-Tablette einmal täglich verordnen. Ihr Arzt kann Sprimeo zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung eines hohen Blutdrucks verordnen.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, dass Sie die Tabletten mit etwas Wasser einnehmen. Sie sollten Sprimeo einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten Sprimeo nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Sprimeo eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Sprimeo-Tabletten eingenommen haben, suchen Sie sofort einen Arzt auf. Sie benötigen vielleicht ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Sprimeo vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von Sprimeo vergessen haben, holen Sie dies nach, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie danach die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn es jedoch schon fast Zeit für Ihre nächste Dosis ist, nehmen sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Sprimeo Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind. Möglicherweise müssen Sie die Einnahme von Sprimeo beenden.

Häufig (weniger als 1 von 10 Patienten): Durchfall, Gelenkschmerzen (Arthralgie), hoher Kaliumwert im Blut, Schwindel.

Gelegentlich (weniger als 1 von 100 Patienten): Hautausschlag (dies kann auch ein Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Angioödem sein – siehe nachfolgend unter „selten“), Nierenprobleme einschließlich akutes Nierenversagen (stark verringerte Urinmenge), Schwellung der Hände, Knöchel oder Füße (peripheres Ödem), schwere Hautreaktionen (toxisch epidermale Nekrolyse und/oder Reaktionen der Mundschleimhaut – Hautrötung, Bläschenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber), niedriger Blutdruck.

Selten (weniger als 1 von 1.000 Patienten): Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) und Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel), erhöhter Kreatininwert im Blut.

5. WIE IST SPRIMEO AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats. Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Sprimeo enthält

- Der Wirkstoff ist Aliskiren (als Hemifumarat) 300 mg.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat, Macrogol, mikrokristalline Cellulose, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

Wie Sprimeo aussieht und Inhalt der Packung

Sprimeo 300 mg Filmtabletten sind hellrote, bikonvexe, ovale Tabletten mit dem Aufdruck „IU“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Sprimeo ist in Packungen zu 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 oder 280 Tabletten erhältlich. Die Packungen mit 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) und 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen.. Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land erhältlich

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Novartis Farma S.p.A.

Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Sverige

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

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/verfügbar>.

Arzneimittel nicht länger zugelassen