

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaalean vaaleanpunainen, kaksoiskupera, pyöreä tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”IL” ja toiselle puolelle ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Suosittelun Sprimeo-annos on 150 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävään hoitotasapainoon, annos voidaan suurentaa 300 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Verenpainetta alentava teho on selvästi havaittavissa kahden viikon kuluessa (85–90 prosentilla) hoidon aloittamisesta annoksella 150 mg kerran vuorokaudessa.

Sprimeota voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä muiden verenpainelääkkeiden kanssa poikkeuksena yhteiskäyttö angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) kanssa potilailla, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Sprimeo tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Sprimeon kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Sprimeota ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Sprimeon käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Suosittelun aliskireenin aloitusannos iäkkäille potilaille on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalennusta suurennettaessa annosta

300 mg:aan.

Lapsipotilaat (alle 18-vuotiaat)

Sprimeon käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.

Periytyvä tai idiopaattinen angioödeema.

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).

Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini), kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

RAA-Aliskireenia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (New York Heart Association [NYHA] luokitus III-IV).

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, Sprimeo-hoito tulee lopettaa.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto

Alttiilla yksilöillä on raportoitu esiintyvän hypotensiota, pyörtymistä, aivahalvauksia, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaisten toiminnassa (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta), erityisesti silloin kun RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä on käytetty yhtäaikaan (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä samanaikaisesti aliskireenia ja angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjää (ACE:n estäjä) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa (ATR-salpaaja) ei siksi suositella.

Aliskireenin yhteiskäyttö ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Angioödeema

Angioödeemaa tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos angioödemaa ilmenee, Spimeo-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seuranta tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Jos kielen, äänihuulten ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Potilaat, joilla on natrium- ja/tai nestevaje

Jos potilaalla on huomattava neste- ja/tai suolavaje (esim. suuria diureettiannoksia käyttävillä), Spimeo-hoidon aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä oireista hypotensiota. Tämä tila on hoidettava ennen Spimeo-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Spimeota ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa verenpainetautiä sairastavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniiniarvot naisilla $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ ja miehillä $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ ja/tai GFR arvioidaan alle $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), jotka ovat aiemmin saaneet dialyysihoitoa, sairastavat nefroottista oireyhtymää tai renovaskulaarista verenpainetautiä. Spimeota ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Aliskireenia, kuten muitakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Aliskireenin käyttö yhdessä ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Munuaishäiriön ahtauma

Spimeo-hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaishäiriön ahtaumaa tai ainoan munuaishäiriön ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä, on olemassa suurentunut munuaishäiriön ahtauman, mukaan lukien akuutti munuaishäiriön ahtauma, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaishäiriön ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaishäiriön ahtaumaa ilmenee.

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

300 mg aliskireenin samanaikainen anto 200 mg ketokonatsolin tai 240 mg verapamiilin kanssa johti aliskireenipitoisuuksien (AUC) suurenemiseen 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia kohtalaisten P-glykoproteiinin estäjien, kuten ketokonatsolin tai verapamiilin, kanssa (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi,

selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

Aliskireenin samanaikainen anto metformiinin (\downarrow 28 %), amlodipiinin (\uparrow 29 %) tai simetidiinin (\uparrow 19 %) kanssa johti Sprimeon huippupitoisuuden (C_{\max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna Sprimeon vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %. Sprimeon samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen Sprimeon tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Sprimeo voi hieman laskea digoksiinin ja verapamiilin hyötyosuutta.

Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen Sprimeon hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusoijat (mäkikuisma, rifampisiini) voivat siten pienentää Sprimeon hyötyosuutta.

CYP450 –yhteisvaikutukset

Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. P-glykoproteiini – yhteisvaikutukset alla).

P-glykoproteiini -yhteisvaikutukset

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdrla/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä. Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoija, vähensi tutkimuksissa aliskireenin hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuisma) voivat pienentää Sprimeon hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenillä, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudosisä-pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudosisä- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp –kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

Voimakkaat P-gp:n estäjät

Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurensi aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeuttiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen eritystä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

P-gp:n substraatit tai heikot estäjät

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %.

Orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät

Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Greippimehu).

Furosemiidi

Kun aliskireenia annettiin yhdessä furosemidin kanssa, furosemidin AUC-arvo pieneni 28 % ja huippupitoisuus 49 %. Sen vuoksi furosemidihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan hoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää mahdollinen alilääkitys kliinisesti havaittavan volyymin liikakuorman yhteydessä.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit)

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi aliskireenin yhteiskäyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet Samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Greippimehu

Greippimehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja C_{max}:in pienenemiseen. Yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että greippimehu estää ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Primeon kanssa.

Varfariini

Primeon vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

Ruoka

Runsarasvaisten aterioiden on osoitettu vähentävän Primeon imeytymistä olennaisesti.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Primeo ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan RAA-järjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten muitakaan RAA-järjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myöskään Primeoa ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana eikä naisilla, jotka suunnittelevat raskautta. Primeo on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3). RAA-järjestelmään

vaikuttavia lääkeaineita määrävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille tämän lääkeaineen mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Jos raskaus todetaan hoidon aikana, Sprimeo-hoito tulee lopettaa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö aliskireeni äidinmaitoon. Sprimeo erittyi imettävien rottien maitoon. Tämän takia käyttöä imettäville äideille ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että huimausta tai väsymystä voi esiintyä toisinaan verenpainelääkityksen aikana. Sprimeolla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Sprimeon turvallisuutta on arvioitu yli 7 800 potilaalla, joista yli 2 300 sai hoitoa yli kuuden kuukauden ajan ja yli 1 200 yli vuoden ajan. Haittavaikutusten ilmaantuvuuden ei havaittu liittyvän sukupuoleen, ikään, painoindeksiin, rotuun eikä etniseen taustaan. Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli enintään 300 mg:n Sprimeo-annoksilla samankaltainen kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä ja edellyttivät vain harvoin hoidon keskeyttämistä. Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Haittavaikutukset (taulukko 1) on lueteltu yleisyyden mukaan, yleisin vaikutus ensin, seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1

Hermosto	
Yleinen:	heittehuimaus
Verisuonisto	
Melko harvinainen:	hypotensio
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	ripuli
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen:	yliherkkyysoireet
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen:	ihottuma, vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja suun limakalvon reaktiot
Harvinainen:	angioödeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	perifeerinen ödeema
Tutkimukset	
Yleinen:	hyperkalemia
Harvinainen:	hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku
Harvinainen:	veren kreatiniinipitoisuuden nousu

Aliskireenihoitoon aikana on ilmennyt angioödeemaa ja yliherkkyysoireita. Kontrolloiduissa

kliinisissä tutkimuksissa angioödemaa ja yliherkkyysoireita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana ja ilmaantuvuus oli verrattavissa plaseboon jättiluvalmisteeseen.

Angioödeematapauksia tai angioödemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Yliherkkyysoireita on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen.

Minkä tahansa yliherkkyysoireen/angioödemaan viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitystai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyysoireita.

Laboratoriokokeet

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa Sprimeo-hoitoon liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratoriokokeiden tulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetauti sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Sprimeo ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosiin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikaista muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4). Lisäksi on raportoitu perifeeristä turvotusta, veren kreatiniinipitoisuuden nousua ja vaikeita ihoreaktioita mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) sekä suun limakalvon reaktiot.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisillä on vain vähän tietoa. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen. Jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

Hemodialyysihoidon saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritetussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen ($< 2 \%$ oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoidon ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniinestäjät, ATC-koodi: C09XA02

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää RAA-järjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniiniensyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut RAA-järjestelmää estävät lääkeaineet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetautiä sairastavilla noin 50–80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen kliinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Hypertensio

Primeon antaminen hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvasen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85–90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Primeota on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:lla iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Primeolla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna Primeon 300 mg:n annos alensi systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidiinohoidon jälkeen.

Tutkimuksia yhdistelmähoitolla on tehty Primeon ja diureetti hydroklooritiatsidin, kalsiumkanavasalpaaja amlodipiinin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Primeo yhdistettynä hydroklooritiatsidiin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen. Potilaat, jotka eivät saaneet riittävää vastetta kalsiumkanavan salpaaja amlodipiinin 5 mg:n annoksille, Primeon 150 mg:n annoksen lisääminen hoitoon aiheutti samankaltaisen verenpainetta alentavan vaikutuksen kuin amlodipiiniannoksen suurentaminen 10 mg:aan, mutta turvotuksen esiintyvyys oli vähäisempää (yhdistelmällä 150 mg aliskireeniä/5 mg amlodipiinia 2,1 % verrattuna 10 mg:n amlodipiiniannosten 11,2 %:iin).

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireeniä 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyttä oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriilia (14,2 %) kuin aliskireeniä (4,4 %) saaneilla

potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä vanhusta (≥ 65 -vuotiasta) ja joista 30 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiasta, aliskireeni annoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen laskun (systolisen ja diastolisen) lumelääkköeseen verrattuna. 300 mg aliskireeni-annoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeni-annoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Ylipainoisille verenpainetautipotilaille, jotka eivät saaneet riittävää vastetta 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksille, Sprimeo 300 mg -lisälääkitys sai aikaan verenpaineen alenemisen entisestään, joka oli verrattavissa 300 mg:n irbesartaani- tai 10 mg:n amlodipiinilisälääkitykseen.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautia sairastavilla pelkkää Sprimeo-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %) yhdistelmähoidossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-ilmiöstä verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireeni peruslääkityksen lisänä ei vaikuttanut lumelääkköeseen verrattuna suotuisasti vasemman kammion uudelleen muotoutumiseen, jota arvioitiin vasemman kammion tilavuuden perusteella.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvausten ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireeniä, esiintyi merkittävästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyypin 2 diabetesta ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai GFR < 60 ml/min/1,73 m²), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaiskomplikaatiot.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjä tai angiotensiini II reseptorin salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötynyt aliskireenihoidosta. Alustavat tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,09 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95 % luottamusväli: 0,97, 1,22, 2-suuntainen $p=0,17$). Lisäksi haittatapahtumien kuten munuaiskomplikaatiot (4,7 % vs 3,3 %), hyperkalemia (36,9 % vs 27,1 %), hypotensio (18,4 % vs 14,6 %) ja aivohalvaus (2,7 % vs 2,0 %), todettiin olevan yleisimpiä aliskireenillä kuin plasebolla. Ei-fataalien aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Sprimeon suotuisista vaikutuksista kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen sydän- ja verisuonitauteihin ja kohde-elinvaurioihin ei tällä hetkellä ole tietoa.

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebo- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-aikaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2–3 %. Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5–7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47–51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Metabolia ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli 34–41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana aineena ulosteiden mukana (78 %). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Tästä metaboliasta vastaava entsyymi on CYP3A4. Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen noin 0,6 % annoksesta voidaan havaita virtsasta. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen nostoon nähden suhteessa enemmän. Yksittäisen annoksen jälkeen annosvälillä 75–600 mg annoksen kaksinkertaistaminen aiheuttaa AUC-arvon ~2,3- ja huippupitoisuuden 2,6-kertaisen kasvun. Vakaassa tilassa ei-lineaarisuus voi korostua enemmän. Lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Yksi mahdollinen mekanismi on transportterien saturaatio imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisessa puhdistumareitissä.

Ominaisuudet potilaissa

Aliskireeni on tehokas kerran vuorokaudessa otettava verempainelääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindexistä ja etnisestä taustasta.

AUC-arvo on 50 % suurempi vanhemmilla (> 65 vuotta) kuin nuorilla potilailla. Sukupuolella, painolla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta aliskireenin farmakokinetiikkaan.

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Sprimeota ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Sprimeon käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin. Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisena, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoitoa ei tarvitse muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden mittaisessa tutkimuksessa rotilla ja 6 kuukauden mittaisessa siirtogeenisillä hiirillä toteutetussa tutkimuksessa. Karsinogeenisuutta ei havaittu. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Vaikka aliskireenilla on tunnettu ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9–11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*. Tutkimukset käsittivät analyysit *in vitro* bakteeri- ja nisäkässoluissa sekä arvioinnin *in vivo* rotilla.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei tullut esiin näyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli rotilla 1–4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan. Löydökset eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuvaisannoksilla olivat linjassa aliskireenin tunnetun paikallisen ärsytyspotentiaalın ja odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Vedetön kolloidinen piiidioksidi
Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Musta rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PA/Alu/PVC – Al-läpipainopakkaukset:

Pakkaukset sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia.

Pakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 98 (2x49) tai 280 (20x14) tablettia ovat monipakkauksia.

PVC/polyklorotrifluoroetyleni (PCTFE) - Al-läpipainopakkaukset:

Pakkaukset sisältävät 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 tai 280 tablettia.

Pakkaukset, jotka sisältävät 98 (2x49) tai 280 (20x14) tablettia ovat monipakkauksia.

Pakkaukset, jotka sisältävät 56 ja 98 (2x49) tablettia ovat yksittäispakattuja läpipainopakkauksia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/407/001-010

EU/1/07/407/021-030

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.08.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaalean punainen, kaksoiskupera, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”TU” ja toiselle puolelle ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Suosittelun Sprimeo-annos on 150 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävään hoitotasapainoon, annos voidaan suurentaa 300 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Verenpainetta alentava teho on selvästi havaittavissa kahden viikon kuluessa (85–90 prosentilla) hoidon aloittamisesta annoksella 150 mg kerran vuorokaudessa.

Sprimeota voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä muiden verenpainelääkkeiden kanssa poikkeuksena yhteiskäyttö angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) kanssa potilailla, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Sprimeo tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Sprimeon kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Sprimeota ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Sprimeon käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Suosittelun aliskireenin aloitusannos iäkkäille potilaille on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalennusta suurennettaessa annosta

300 mg:aan.

Lapsipotilaat (alle 18-vuotiaat)

Sprimeon käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.

Periytyvä tai idiopaattinen angioödeema.

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).

Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini), kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aliskireenia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (New York Heart Association [NYHA] luokitus III-IV).

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, Sprimeo-hoito tulee lopettaa.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto

Alttiilla yksilöillä on raportoitu esiintyvän hypotensiota, pyörtymistä, aivahalvauksia, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaisten toiminnassa (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta), erityisesti silloin kun RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä on käytetty yhtäaikaan (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä samanaikaisesti aliskireenia ja angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjää (ACE:n estäjä) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa (ATR-salpaaja) ei siksi suositella.

Aliskireenin yhteiskäyttö ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Angioödeema

Angioödeemaa tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos angioödemaa ilmenee, Spriemo-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seuranta tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Jos kielen, äänihuulten ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Potilaat, joilla on natrium- ja/tai nestevaje

Jos potilaalla on huomattava neste- ja/tai suolavaje (esim. suuria diureettiannoksia käyttävillä), Spriemo-hoidon aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä oireista hypotensiota. Tämä tila on hoidettava ennen Spriemo-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Spriemota ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa verenpainetautiä sairastavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniiniarvot naisilla $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ ja miehillä $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ ja/tai GFR arvioidaan alle $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), jotka ovat aiemmin saaneet dialyysihoitoa, sairastavat nefroottista oireyhtymää tai renovaskulaarista verenpainetautiä. Spriemota ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Aliskireenia, kuten muitakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Aliskireenin käyttö yhdessä ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Munuaisvaltimon ahtauma

Spriemo-hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

300 mg aliskireenin samanaikainen anto 200 mg ketokonatsolin tai 240 mg verapamiilin kanssa johti aliskireenipitoisuuksien (AUC) suurenemiseen 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia kohtalaisten P-glykoproteiinin estäjien, kuten ketokonatsolin tai verapamiilin, kanssa (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi,

selekoksiibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

Aliskireenin samanaikainen anto metformiinin (\downarrow 28 %), amlodipiinin (\uparrow 29 %) tai simetidiinin (\uparrow 19 %) kanssa johti Sprimeon huippupitoisuuden (C_{\max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna Sprimeon vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %. Sprimeon samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen Sprimeon tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Sprimeo voi hieman laskea digoksiinin ja verapamiilin hyötyosuutta.

Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen Sprimeon hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusoijat (mäkikuisma, rifampisiini) voivat siten pienentää Sprimeon hyötyosuutta.

CYP450 –yhteisvaikutukset

Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. P-glykoproteiini – yhteisvaikutukset alla).

P-glykoproteiini -yhteisvaikutukset

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdrla/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä. Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoija, vähensi tutkimuksissa aliskireenin hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (mäkikuisma) voivat pienentää Sprimeon hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenillä, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudosisäpitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudosisäpitoisuutta kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp –kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

Voimakkaat P-gp:n estäjät

Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurensi aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeuttiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen eritystä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireeniä ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

P-gp:n substraatit tai heikot estäjät

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %.

Orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät

Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Greippimehu).

Furosemiidi

Kun aliskireenia annettiin yhdessä furosemidin kanssa, furosemidin AUC-arvo pieneni 28 % ja huippupitoisuus 49 %. Sen vuoksi furosemidihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan hoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää mahdollinen alilääkitys kliinisesti havaittavan volyymin liikakuorman yhteydessä.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit)

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi aliskireenin yhteiskäyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet

Samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATII-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Greippimehu

Greippimehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja C_{max} -in pienenemiseen. Yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että greippimehu estää ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneita kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Sprimeon kanssa.

Varfariini

Sprimeon vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

Ruoka

Runsarasvaisten aterioiden on osoitettu vähentävän Sprimeon imeytymistä olennaisesti.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Sprimeo ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan RAA-järjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten muitakaan RAA-järjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myöskään Sprimeoa ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana eikä naisilla, jotka suunnittelevat raskautta. Sprimeo on vasta-

aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3). RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkeaineita määräävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille tämän lääkeaineen mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Jos raskaus todetaan hoidon aikana, Sprimeo-hoito tulee lopettaa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö aliskireeni äidinmaitoon. Sprimeo erittyi imettävien rottien maitoon. Tämän takia käyttöä imettäville äideille ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että huimausta tai väsymystä voi esiintyä toisinaan verenpainelääkityksen aikana. Sprimeolla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Sprimeon turvallisuutta on arvioitu yli 7 800 potilaalla, joista yli 2 300 sai hoitoa yli kuuden kuukauden ajan ja yli 1 200 yli vuoden ajan. Haittavaikutusten ilmaantuvuuden ei havaittu liittyvän sukupuoleen, ikään, painoindeksiin, rotuun eikä etniseen taustaan. Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli enintään 300 mg:n Sprimeo-annoksilla samankaltainen kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä ja edellyttivät vain harvoin hoidon keskeyttämistä. Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Haittavaikutukset (taulukko 1) on lueteltu yleisyyden mukaan, yleisin vaikutus ensin, seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1

Hermosto	
Yleinen:	heitenuimaus
Verisuonisto	
Melko harvinainen:	hypotensio
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	ripuli
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen:	yliherkkyysoireet
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen:	ihottuma, vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja suun limakalvon reaktiot
Harvinainen:	angioödeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	perifeerinen ödeema
Tutkimukset	
Yleinen:	hyperkalemia
Harvinainen:	hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku
Harvinainen:	veren kreatiniinipitoisuuden nousu

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt angioödeemaa ja yliherkkyysoireita. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödeemaa ja yliherkkyysoireita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana ja ilmaantuvuus oli verrattavissa plaseboon javertailuvalmisteseen.

Angioödeematapauksia tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Yliherkkyysoireita on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen.

Minkä tahansa yliherkkyysoireen/angioödeemaan viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitystai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyysoireita.

Laboratoriokoetulokset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa Sprimeo-hoitoon liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratoriokokeiden tulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetauti sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Sprimeo ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4). Lisäksi on raportoitu perifeeristä turvotusta, veren kreatiniinipitoisuuden nousua ja vaikeita ihoreaktioita mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) sekä suun limakalvon reaktiot.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisillä on vain vähän tietoa. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen. Jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

Hemodialyysihoidon saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen ($< 2 \%$ oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoidon ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniinestäjät, ATC-koodi: C09XA02

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää RAA-järjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniiniensyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut RAA-järjestelmää estävät lääkeaineet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetauti sairastavilla noin 50–80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen kliinisiä seurauksia ei tällä hetkellä tunneta.

Hypertensio

Primeon antaminen hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvaisen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85–90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Primeota on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:lla iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Primeolla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna Primeon 300 mg:n annos alensi systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidihoidon jälkeen.

Tutkimuksia yhdistelmähoidolla on tehty Primeon ja diureetti hydroklooritiatsidin, ramipriilin, kalsiumkanavasalpaaja amlodipiinin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Primeo yhdistettynä hydroklooritiatsidiin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen. Potilaat, jotka eivät saaneet riittävää vastetta kalsiumkanavan salpaaja amlodipiinin 5 mg:n annoksille, Primeon 150 mg:n annoksen lisääminen hoitoon aiheutti samankaltaisen verenpainetta alentavan vaikutuksen kuin amlodipiiniannoksen suurentaminen 10 mg:aan, mutta turvotuksen esiintyvyys oli vähäisempää (yhdistelmällä 150 mg aliskireeniä/5 mg amlodipiinia 2,1 % verrattuna 10 mg:n amlodipiiniannosten 11,2 %:iin).

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireeniä 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyks oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriilia (14,2 %) kuin aliskireeniä (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 %

ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä vanhusta (≥ 65 -vuotiasta) ja joista 30 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiasta, aliskireeni annoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen laskun (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeseen verrattuna. 300 mg aliskireeni-annoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeni-annoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Ylipainoisille verenpainetautipotilaille, jotka eivät saaneet riittävää vastetta 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksille, Sprimeo 300 mg -lisälääkitys sai aikaan verenpaineen alenemisen entisestään, joka oli verrattavissa 300 mg:n irbesartaani- tai 10 mg:n amlodipiinilisälääkitykseen.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautia sairastavilla pelkkää Sprimeo-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %) yhdistelmähoidossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-tiliästä verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireeni peruslääkityksen lisänä ei vaikuttanut lumelääkkeseen verrattuna suotuisasti vasemman kammion uudelleen muotoutumiseen, jota arvioitiin vasemman kammion tilavuuden perusteella.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvausten ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireeniä, esiintyi merkittävästi enemmän hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyypin 2 diabetesta ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai GFR < 60 ml/min/1,73 m²), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaiskomplikaatiot.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjä tai angiotensiini II reseptorin salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötäneet aliskireenihoidosta. Alustavat tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,09 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95 % luottamusväli: 0,97, 1,22, 2-suuntainen $p=0,17$). Lisäksi haittatapahtumien kuten munuaiskomplikaatiot (4,7 % vs 3,3 %), hyperkalemia (36,9 % vs 27,1 %), hypotensio (18,4 % vs 14,6 %) ja aivohalvaus (2,7 % vs 2,0 %), todettiin olevan yleisimpiä aliskireenillä kuin plasebolla. Ei-fataalien aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Sprimeon suotuisista vaikutuksista kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen sydän- ja verisuonitauteihin ja kohde-elinvaurioihin ei tällä hetkellä ole tietoa.

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebo- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-aikaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2–3 %. Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5–7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47–51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Metabolia ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli 34–41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana aineena ulosteiden mukana (78 %). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Tästä metaboliasta vastaava entsyymi on CYP3A4. Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen noin 0,6 % annoksesta voidaan havaita virtsasta. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen nostoon nähden suhteessa enemmän. Yksittäisen annoksen jälkeen annosvälillä 75–600 mg annoksen kaksinkertaistaminen aiheuttaa AUC-arvon ~2,3- ja huippupitoisuuden 2,6-kertaisen kasvun. Vakaassa tilassa ei-lineaarisuus voi korostua enemmän. Lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Yksi mahdollinen mekanismi on transportterien saturaatio imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisessa puhdistumareitissä.

Ominaisuudet potilaissa

Aliskireeni on tehokas kerran vuorokaudessa otettava verensäätävä lääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindeksistä ja etnisestä taustasta.

AUC-arvo on 50 % suurempi vanhemmilla (> 65 vuotta) kuin nuorilla potilailla. Sukupuolella, painolla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta aliskireenin farmakokinetiikkaan.

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Sprimeota ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Sprimeon käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annoksen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikkaan (C_{max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin. Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisena, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden mittaisessa tutkimuksessa rotilla ja 6 kuukauden mittaisessa siirtogeenisillä hiirillä toteutetussa tutkimuksessa. Karsinogeenisuutta ei havaittu. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Vaikka aliskireenilla on tunnettu ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9–11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*. Tutkimukset käsittivät analyysit *in vitro* bakteeri- ja nisäkässoluissa sekä arvioinnin *in vivo* rotilla.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei tullut esiin näyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeminen altistus oli rotilla 1–4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan. Löydökset eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuvaisannoksilla olivat linjassa aliskireenin tunnetun paikallisen ärsytyspotentiaalin ja odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Musta rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PA/Alu/PVC –Al-läpipainopakkaukset:

Pakkaukset sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia.

Pakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) tai 280 (20x14) tablettia ovat monipakkauksia.

PVC/polyklorotrifluoroetyleni (PCTFE) - Al-läpipainopakkaukset:

Pakkaukset sisältävät 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 tai 280 tablettia.

Pakkaukset, jotka sisältävät 98 (2x49) tai 280 (20x14) tablettia ovat monipakkauksia.

Pakkaukset, jotka sisältävät 56 ja 98 (2x49) tablettia ovat yksittäispakattuja läpipainopakkauksia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/407/011-020

EU/1/07/407/031-040

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.08.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntiluvan modulissa 1.8.1. kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen valmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on tehtävä lääketurvasuunnitelmassa kuvatut lääketurvatoimet siten kuin ne on myyntiluvan moduulin 1.8.2 riskinhallintasuunnitelmassa sekä kaikissa ihmislääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymissä RMP:n myöhemmissä päivityksissä.

CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- Kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskinminimointitoimiin.
- 60 päivän kuluessa merkittävän lääketurvatoimintaan tai riskin minimointiin liittyvän tavoitteen saavuttamisesta.
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.
- **LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Ei sovelleta.

- **VELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ**

Myyntiluvan haltijan tulee mainittuun määräaikaan menessään toteuttaa seuraavat toimenpiteet:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvanhaltijan toimittaa lopulliset tulokset ja loppuraportin ALTITUDE-tutkimuksen aktiivihoitovaiheesta heti niiden valmistuttua.	31. heinäkuuta 2012
Myyntiluvanhaltija toimittaa päivitetyn riskinhallintasuunnitelman (RMP), joka riittävästi kuvaa kaikkia turvallisuuslöydöksiä ja kaikkia riskien havaitsemiseksi, määrittelemiseksi, ehkäisemiseksi tai minimoimiseksi tarkoitettuja lääketurvatoimia ja interventioita.	kuukauden kuluessa komission päätöksestä

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAKKAUS PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primeo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sprimeo 150 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAKKAUS PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/407/021	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/407/022	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/407/023	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/407/024	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/407/025	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/407/026	56 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/07/407/027	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/407/028	98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sprimeo 150 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS
LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primeo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
28 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kolmesta 28 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdesta 49 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sprimeo 150 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primeo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

84 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kolmesta 28 tabletin pakkauksesta.
98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta.
280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sprimeo 150 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdesta 49 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/407/029	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49) (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/07/407/030	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sprimeo 150 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primeo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta.
98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/407/029	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49) (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/07/407/030	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sprimeo 150 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAKKAUS PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sprimeo 300 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAKKAUS PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/407/031	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/407/032	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/407/033	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/407/034	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/407/035	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/407/036	56 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/07/407/037	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/407/038	98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sprimeo 300 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS
LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primeo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
28 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kolmesta 28 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
30 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kolmesta 30 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdesta 49 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo 300 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

84 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kolmesta 28 tabletin pakkauksesta.
90 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kolmesta 30 tabletin pakkauksesta.
98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta.
280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sprimeo 300 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sprimeo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdesta 49 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/407/039	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49) (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/07/407/040	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sprimeo 300 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primeo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta.
98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/407/039	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49) (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/07/407/040	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sprimeo 300 mg

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Primeo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen Aliskireeni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Primeo on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Primeota
3. Miten Primeota otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Primeon säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ PRIMEO ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Primeo kuuluu reniiniestäjiksi kutsuttuun uuteen lääkeyhmään. Primeo auttaa alentamaan korkeaa verenpainetta. Reniiniestäjät vähentävät elimistön tuottaman angiotensiini II:n määrää. Angiotensiini II aiheuttaa verisuonten supistumista, mikä nostaa verenpainetta. Angiotensiini II:n määrän väheneminen saa verisuonet laajenemaan, jolloin verenpaine alenee.

Korkea verenpaine lisää sydämen ja valtimoiden kuormitusta. Jos kuormitus jatkuu pitkään, se voi vaurioittaa aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonia, mikä saattaa johtaa aivohalvaukseen, sydämen vajaatoimintaan, sydänkohtaukseen tai munuaisten toiminnan häiriintymiseen. Verenpaineen alentaminen normaaliksi vähentää näiden häiriöiden kehittymisen riskiä.

2. ENNEN KUIN OTAT PRIMEOTA

Älä ota Primeota

- jos olet allerginen (yliherkkä) aliskireenille tai Primeon jollekin muulle aineelle. Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos olet kokenut jonkin seuraavista angioödeeman muodoista (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus):
 - angioödeema otettuasi aliskireenia.
 - perinnöllinen angioödeema.
 - tuntemattomasta syystä johtuva angioödeema.
- kuuden viimeisen raskauskuukauden tai imetyksen aikana, ks. kohta Raskaus ja imetys.
- jos käytät siklosporiinia (lääke, jota käytetään hylkimisen estoon elinsiirron yhteydessä tai muihin tiloihin, esim. nivelreuman tai atooppisen ihotulehduksen hoitoon), itrakonatsolia (lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon) tai kinidiiniä (lääke, jota käytetään korjaamaan sydämen rytmia).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymiin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne,

tai

- ”angiotensiini 2 reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.

Ole erityisen varovainen Sprimeon suhteen

- jos käytät diureetteja (nesteentorjuntalääkkeiksi kutsuttuja lääkkeitä, jotka lisäävät virtsaneritystä).
- jos käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini 2 reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkärisi arvioi huolellisesti sopiiko Sprimeo sinulle, ja saattaa seurata hoitoasi tarkasti.
- jos saat angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus). Jos näin käy, lopeta Sprimeo-valmisteen käyttö ja ota yhteys lääkäriin.

Jos nämä koskevat sinua, kerro siitä lääkärillesi ennen Sprimeon ottamista.

Sprimeon käyttöä lasten ja nuorten hoitoon ei suositella.

Tavanomainen annos 65-vuotiaille ja vanhemmille potilaille on 150 mg.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkäriin tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Lääkärisi voi joutua muuttamaan annostustasi ja/tai ottaa käyttöön muita varotoimia, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- lääkkeitä, jotka lisäävät kaliumin määrää veressäsi, kuten kaliumia säästävät diureetit ja kaliumlisä.
- furosemidia, joka on diureetteihin eli nesteentorjuntalääkkeisiin kuuluva lääke ja jota käytetään lisäämään virtsaneritystä.
- jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini 2 reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- ketokonatsolia, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon.
- verapamiilia, jota käytetään alentamaan verenpainetta, korjaamaan sydämen rytmiä tai angina pectoriksen eli raskasrintakivun hoitoon.
- tietyn tyyppiset kipulääkkeet, ns. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet).

Sprimeon käyttö ruuan ja juoman kanssa

Sinun tulee ottaa Sprimeo kevyen aterian kanssa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota Sprimeota greippimehun kanssa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Sprimeota, jos olet raskaana. On tärkeää, että keskustele heti lääkärisi kanssa, jos epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta. Älä imetä Sprimeo-hoidon aikana.

Kysy lääkäriiltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulla saattaa esiintyä huimausta, mikä voi vaikuttaa keskittymiskykyysi. Sinun on varmistettava ennen ajoneuvon ajamista, koneiden käyttämistä tai muuhun keskittymistä vaativaan tehtävään ryhtymistä, miten elimistösi reagoi Sprimeon vaikutuksiin.

3. MITEN SPRIMEOTA OTETAAN

Ota Sprimeota juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Korkeaa verenpainetta sairastavat eivät usein havaitse mitään siihen viittaavia merkkejä. Monet tuntevat vointinsa aivan normaaliksi. On hyvin tärkeää ottaa tätä lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt, jotta siitä saadaan paras hoitotulos ja haittavaikutusten riski pienenee. Käy lääkärisi vastaanotolla sovitusti, vaikka tuntisitkin vointiasi hyväksi.

Tavanomainen aloitusannos on yksi 150 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

Lääkäri saattaa määrätä suuremman annostuksen, 300 mg:n tabletin kerran vuorokaudessa, sen mukaan, miten hyvin hoito tehoaa. Lääkäri saattaa määrätä Sprimeota yhdessä muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettyjen lääkkeiden kanssa.

Lääkkeenottotapa

Tabletit suositellaan otettavaksi pienen vesimäärän kanssa. Sinun tulee ottaa Sprimeo kevyen aterian kanssa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota Sprimeota greippimehun kanssa.

Jos otat enemmän Sprimeota kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian monta Sprimeo-tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Sprimeota

Jos unohdat ottaa Sprimeo-annoksen, ota se heti lääkityksen muistaessasi ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, ota ainoastaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Sprimeokin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Saatat joutua keskeyttämään Sprimeo-hoidon.

Yleiset (esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 10:stä): Ripuli, nivelkipu, kohonnut kaliumpitoisuus veressä, heitehuimaus.

Melko harvinaiset (esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 100:sta): Ihottuma (tämä voi myös olla merkki allergisesta reaktiosta tai angioödeemasta, ks. kohta ”Harvinaiset” alla), munuaisvaivat mukaan lukien äkillinen munuaisten vajaatoiminta (huomattavasti vähentynyt virtsan määrä), turvotus käsissä, nilkoissa tai jaloissa (perifeerinen ödeema), vaikeat ihoreaktiot (toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja/tai suun limakalvon reaktiot - ihon punaisuus, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumisen, kuume), matala verenpaine.

Harvinaiset (alle 1 potilaalla 1 000:sta): Allergiset reaktiot (yliherkkyys) ja angioödeema (tähän liittyviä oireita voivat olla hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma tai kasvojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus), veren kreatiniinipitoisuuden nousu.

5. SPRIMEON SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Sprimeota pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän

jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Sprimeo sisältää

- Vaikuttava aine on 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).
- Muut aineet ovat krospovidoni, hypromelloosi, magnesiumstearaatti, makrogoli, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, titaanidioksidi (E 171), musta rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Sprimeo 150 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaalean vaaleanpunainen, kaksoiskupera, pyöreä tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”IL” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Sprimeo-pakkaukset sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia. Pakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 98 (2x49) tai 280 (20x14) ovat monipakkauksia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassanne.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

PAKKAUSSELOSTE

Primeo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen Aliskireeni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Primeo on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Primeota
3. Miten Primeota otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Primeon säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ PRIMEO ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Primeo kuuluu reniiniestäjiksi kutsuttuun uuteen lääkeryhmään. Primeo auttaa alentamaan korkeaa verenpainetta. Reniiniestäjät vähentävät elimistön tuottaman angiotensiini II:n määrää. Angiotensiini II aiheuttaa verisuonten supistumista, mikä nostaa verenpainetta. Angiotensiini II:n määrän väheneminen saa verisuonet laajenemaan, jolloin verenpaine alenee.

Korkea verenpaine lisää sydämen ja valtimoiden kuormitusta. Jos kuormitus jatkuu pitkään, se voi vaurioittaa aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonia, mikä saattaa johtaa aivohalvaukseen, sydämen vajaatoimintaan, sydänkohtaukseen tai munuaisten toiminnan häiriintymiseen. Verenpaineen alentaminen normaaliksi vähentää näiden häiriöiden kehittymisen riskiä.

2. ENNEN KUIN OTAT PRIMEOTA

Älä ota Primeota

- jos olet allerginen (yliherkkä) aliskireenille tai Primeon jollekin muulle aineelle. Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos olet kokenut jonkin seuraavista angioödeeman muodoista (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus):
 - angioödeema otettuasi aliskireenia.
 - perinnöllinen angioödeema.
 - tuntemattomasta syystä johtuva angioödeema.
- kuuden viimeisen raskauskuukauden tai imetyksen aikana, ks. kohta Raskaus ja imetys.
- jos käytät siklosporiinia (lääke, jota käytetään hylkimisen estoon elinsiirron yhteydessä tai muihin tiloihin, esim. nivelreuman tai atooppisen ihotulehduksen hoitoon), itrakonatsolia (lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon) tai kinidiiniä (lääke, jota käytetään korjaamaan sydämen rytmia).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymiin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne,

tai

- ”angiotensiini 2 reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.

Ole erityisen varovainen Sprimeon suhteen

- jos käytät diureetteja (nesteentorjuntalääkkeiksi kutsuttuja lääkkeitä, jotka lisäävät virtsaneritystä).
- jos käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini 2 reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkärisi arvioi huolellisesti sopiiko Sprimeo sinulle, ja saattaa seurata hoitoasi tarkasti.
- jos saat angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus). Jos näin käy, lopeta Sprimeo-valmisteen käyttö ja ota yhteys lääkäriin.

Jos nämä koskevat sinua, kerro siitä lääkärillesi ennen Sprimeon ottamista.

Sprimeon käyttöä lasten ja nuorten hoitoon ei suositella.

Tavanomainen annos 65-vuotiaille ja vanhemmille potilaille on 150 mg.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkäriin tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Lääkärisi voi joutua muuttamaan annostustasi ja/tai ottaa käyttöön muita varotoimia, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- lääkkeitä, jotka lisäävät kaliumin määrää veressäsi, kuten kaliumia säästävät diureetit ja kaliumlisä.
- furosemidia, joka on diureetteihin eli nesteentorjuntalääkkeisiin kuuluva lääke ja jota käytetään lisäämään virtsaneritystä.
- jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini 2 reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- ketokonatsolia, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon.
- verapamiilia, jota käytetään alentamaan verenpainetta, korjaamaan sydämen rytmiä tai angina pectoriksen eli raskausrintakivun hoitoon.
- tietyn tyyppiset kipulääkkeet, ns. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet).

Sprimeon käyttö ruuan ja juoman kanssa

Sinun tulee ottaa Sprimeo kevyen aterian kanssa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota Sprimeota greippimehun kanssa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Sprimeota, jos olet raskaana. On tärkeää, että keskustele heti lääkärisi kanssa, jos epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta. Älä imetä Sprimeo-hoidon aikana.

Kysy lääkäriiltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulla saattaa esiintyä huimausta, mikä voi vaikuttaa keskittymiskykyysi. Sinun on varmistettava ennen ajoneuvon ajamista, koneiden käyttämistä tai muuhun keskittymistä vaativaan tehtävään ryhtymistä, miten elimistösi reagoi Sprimeon vaikutuksiin.

3. MITEN SPRIMEOTA OTETAAN

Ota Sprimeota juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Korkeaa verenpainetta sairastavat eivät usein havaitse mitään siihen viittaavia merkkejä. Monet tuntevat vointinsa aivan normaaliksi. On hyvin tärkeää ottaa tätä lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt, jotta siitä saadaan paras hoitotulos ja haittavaikutusten riski pienenee. Käy lääkärisi vastaanotolla sovitusti, vaikka tuntisitkin vointiasi hyväksi.

Tavanomainen aloitusannos on yksi 150 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

Lääkäri saattaa määrätä suuremman annostuksen, 300 mg:n tabletin kerran vuorokaudessa, sen mukaan, miten hyvin hoito tehoaa. Lääkäri saattaa määrätä Sprimeota yhdessä muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettyjen lääkkeiden kanssa.

Lääkkeenottotapa

Tabletit suositellaan otettavaksi pienen vesimäärän kanssa. Sinun tulee ottaa Sprimeo kevyen aterian kanssa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota Sprimeota greippimehun kanssa.

Jos otat enemmän Sprimeota kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian monta Sprimeo-tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa Sprimeoa

Jos unohdat ottaa Sprimeo-annoksen, ota se heti lääkityksen muistaessasi ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, ota ainoastaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Sprimeokin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Saatat joutua keskeyttämään Sprimeo-hoidon.

Yleiset (esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 10:stä): Ripuli, nivelkipu, kohonnut kaliumpitoisuus veressä, heitehuimaus.

Melko harvinaiset (esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 100:sta): Ihottuma (tämä voi myös olla merkki allergisesta reaktiosta tai angioödeemasta, ks. kohta ”Harvinaiset” alla), munuaisvaivat mukaan lukien äkillinen munuaisten vajaatoiminta (huomattavasti vähentynyt virtsan määrä), turvotus käsissä, nilkoissa tai jaloissa (perifeerinen ödeema), vaikeat ihoreaktiot (toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja/tai suun limakalvon reaktiot - ihon punaisuus, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutuminen, kuume), matala verenpaine.

Harvinaiset (alle 1 potilaalla 1 000:sta): Allergiset reaktiot (yliherkkyys) ja angioödeema (tähän liittyviä oireita voivat olla hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma tai kasvojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus), veren kreatiniinipitoisuuden nousu.

5. SPRIMEON SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Sprimeota pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän

jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Sprimeo sisältää

- Vaikuttava aine on 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).
- Muut aineet ovat krospovidoni, hypromelloosi, magnesiumstearaatti, makrogoli, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, titaanidioksidi (E 171), musta rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Sprimeo 300 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaalean punainen, kaksoiskupera, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”IU” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Sprimeo-pakkaukset sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia. Pakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) tai 280 (20x14) ovat monipakkauksia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassanne.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>