

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo 150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rond, biconvexe, rose clair, portant l'inscription « IL » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose recommandée de Sprimeo est de 150 mg une fois par jour. Chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, la posologie peut être augmentée jusqu'à 300 mg une fois par jour.

L'effet antihypertenseur est notable dans les deux semaines (85 à 90 %) suivant l'initiation du traitement avec une dose de 150 mg une fois par jour.

Sprimeo peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs à l'exception de l'utilisation en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Sprimeo doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Sprimeo ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Sprimeo n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²). L'utilisation concomitante de Sprimeo avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à sévère (voir rubrique 5.2).

Patients âgés (plus de 65 ans)

La dose initiale recommandée d'aliskiren chez les patients âgés est de 150 mg. Chez la plupart des patients âgés aucune réduction supplémentaire cliniquement significative de la pression artérielle n'est observée avec une augmentation de la dose à 300 mg.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

Primeo ne doit pas être utilisé chez l'enfant et les adolescents en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.

Angioedème héréditaire ou idiopathique.

Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).

L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la gp-P, ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine) (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'aliskiren doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère (classe fonctionnelle III-IV de la New York Heart Association [NYHA]).

En cas de diarrhée sévère et persistante, le traitement par Primeo doit être arrêté.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Des cas d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie, et des modifications de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez des sujets prédisposés, en particulier lors de l'association de médicaments agissant sur ce système (voir rubrique 5.1). Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'association d'aliskiren avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) n'est donc pas recommandée.

L'utilisation de l'aliskiren en association avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

Angioedèmes

Comme avec d'autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des cas d'angioedèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioedème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont été rapportés chez des patients traités par l'aliskiren.

Un certain nombre de ces patients avaient des antécédents d'angioedème ou des symptômes évocateurs d'un angioedème, qui, dans certains cas, avaient fait suite à l'utilisation d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioedème, incluant les inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) (voir rubrique 4.8).

Les patients ayant des antécédents d'angioedème peuvent avoir un risque accru de développer un angioedème pendant le traitement par l'aliskiren (voir rubriques 4.3 et 4.8). Des précautions doivent donc être prises en cas de prescription d'aliskiren chez les patients ayant des antécédents d'angioedème et ces patients doivent être surveillés étroitement pendant le traitement (voir rubrique 4.8), en particulier en début de traitement.

En cas de survenue d'un angioedème, Sprimeo doit être rapidement arrêté et un traitement approprié ainsi qu'une surveillance doivent être mis en place jusqu'à disparition complète et durable des signes et des symptômes. De l'adrénaline doit être administrée en cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx. De plus, des mesures nécessaires doivent être mises en place afin de maintenir les voies aériennes dégagées.

Patients ayant une déplétion sodée et/ou volémique

Chez les patients présentant une déplétion volémique et/ou sodée importante (par exemple, patients recevant de fortes doses de diurétiques) une hypotension symptomatique peut survenir après l'initiation du traitement par Sprimeo. Cette déplétion doit être corrigée avant l'administration de Sprimeo, ou alors le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite.

Insuffisance rénale

Au cours des études cliniques, Sprimeo n'a pas été étudié chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère (créatinine sérique $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ou $1,70 \text{ mg/dl}$ chez les femmes et $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ou $2,00 \text{ mg/dl}$ chez les hommes, et/ou DFG estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), des antécédents de dialyse, un syndrome néphrotique ou une hypertension rénovasculaire. Sprimeo n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Comme pour les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré en présence de conditions prédisposant à une dysfonction rénale telles qu'une hypovolémie (ex. due à une perte de sang, à une diarrhée sévère et prolongée, à des vomissements prolongés, etc.), une maladie cardiaque, une maladie hépatique, un diabète ou une maladie rénale. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Une insuffisance rénale aiguë, réversible à l'arrêt du traitement, a été rapportée chez des patients à risque recevant l'aliskiren au cours de sa commercialisation. En cas de survenue de tout signe d'insuffisance rénale, l'aliskiren doit être rapidement arrêté.

Des augmentations de la kaliémie ont été observées avec l'aliskiren au cours de la commercialisation et celles-ci peuvent être exacerbées par l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA ou par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Conformément à la pratique clinique courante, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale y compris les électrolytes sériques si une administration concomitante est jugée nécessaire.

Sténose de l'artère rénale

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés n'est disponible concernant l'utilisation de Sprimeo chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, ou une sténose sur rein unique. Toutefois, comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, le risque d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë, est augmenté lorsque les patients présentant une sténose de l'artère rénale sont traités par l'aliskiren. Par conséquent, des précautions doivent être prises chez ces patients. En cas de survenue d'une insuffisance rénale, le traitement doit être arrêté.

Inhibiteurs modérés de la gp-P

L'administration concomitante de 300 mg d'aliskiren avec 200 mg de kétoconazole ou 240 mg de vérapamil a entraîné une augmentation de 76% ou 97% de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec des inhibiteurs modérés de la gp-P tels que le kétoconazole ou le vérapamil (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique incluent l'acénocoumarol, l'aténolol, le célécoxib, la pioglitazone, l'allopurinol, l'isosorbide-5-mononitrate et l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction n'a été identifiée.

L'administration concomitante d'aliskiren avec la metformine ($\downarrow 28 \%$), l'amlodipine ($\uparrow 29 \%$) ou la cimétidine ($\uparrow 19 \%$) a conduit à des modifications de la C_{\max} ou de l'ASC (Aire Sous la Courbe) de Sprimeo entre 20 % et 30 %. En cas d'administration avec l'atorvastatine, les valeurs à l'état d'équilibre de l'ASC et de la C_{\max} de Sprimeo ont augmenté de 50 %. L'administration concomitante de Sprimeo n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la metformine ou de l'amlodipine. Par conséquent, aucun ajustement de la dose de Sprimeo ou de ces médicaments administrés simultanément n'est nécessaire.

Les biodisponibilités de la digoxine et du vérapamil peuvent être légèrement réduites par Sprimeo.

Au cours des études chez l'animal, il a été montré que la glycoprotéine P (gp-P) est un déterminant majeur de la biodisponibilité de Sprimeo. Les inducteurs de la gp-P (millepertuis, rifampicine) peuvent donc réduire la biodisponibilité de Sprimeo.

Interactions avec le CYP450

L'aliskiren n'inhibe pas les isoenzymes du CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A). L'aliskiren n'est pas un inducteur du CYP3A4. Aussi aucune influence sur l'exposition systémique de substances inhibant ou stimulant ces enzymes ou métabolisées par ces enzymes n'est attendue avec l'aliskiren. L'aliskiren est métabolisé de façon minime par les enzymes du cytochrome P450. Par conséquent, aucune interaction due à l'inhibition ou à l'induction des isoenzymes du CYP450 n'est attendue. Toutefois, les inhibiteurs du CYP3A4 agissent souvent également sur la gp-P. Une augmentation de l'exposition à l'aliskiren au cours de l'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4 qui inhibent également la gp-P peut donc être attendue (voir « Interactions avec la glycoprotéine-P » ci-dessous).

Interactions avec la glycoprotéine-P

Au cours d'études précliniques, MDR1/Mdr1a/1b (gp-P) est apparu comme le principal système d'efflux impliqué dans l'absorption intestinale et l'excrétion biliaire d'aliskiren. La rifampicine, qui est un inducteur de la gp-P, a réduit la biodisponibilité de l'aliskiren d'environ 50 % dans une étude clinique. Les autres inducteurs de la gp-P (millepertuis) peuvent réduire la biodisponibilité de Sprimeo. Bien que ceci n'ait pas été étudié pour l'aliskiren, la gp-P est connue pour contrôler également l'absorption tissulaire d'un grand nombre de substrats et les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter le rapport de la concentration tissulaire sur la concentration plasmatique. C'est pourquoi, les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter les concentrations tissulaires de façon plus importante que les concentrations plasmatiques. Le potentiel d'interactions médicamenteuses au site gp-P dépendra probablement du degré d'inhibition de ce transporteur.

Inhibiteurs puissants de la gp-P

Une étude d'interaction médicamenteuse en dose unique chez des volontaires sains a montré que la ciclosporine (200 et 600 mg) augmente la C_{\max} de 75 mg d'aliskiren d'environ 2,5 fois et l'ASC d'environ 5 fois. L'augmentation peut être plus importante avec des doses d'aliskiren plus élevées. Chez des volontaires sains, l'itraconazole (100 mg) augmente l'ASC et la C_{\max} de l'aliskiren (150 mg) de 6,5 fois et de 5,8 fois, respectivement. Aussi, l'administration concomitante d'aliskiren avec des inhibiteurs puissants de la gp-P est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs modérés de la gp-P

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg) ou de vérapamil (240 mg) avec l'aliskiren (300 mg) a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. En présence de kétoconazole ou de vérapamil, on s'attend à ce que les taux plasmatiques d'aliskiren atteignent les valeurs que l'on obtiendrait en cas de doublement de la dose d'aliskiren ; au cours d'études cliniques contrôlées, l'administration de doses d'aliskiren allant jusqu'à 600 mg, soit le double de la dose thérapeutique maximale recommandée, s'est avérée bien tolérée. Les études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'aliskiren et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale d'aliskiren et diminue l'excrétion biliaire. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec le kétoconazole, le vérapamil ou d'autres inhibiteurs modérés de la gp-P (clarithromycine, télithromycine, érythromycine, amiodarone).

Substrats de la gp-P ou inhibiteurs faibles

Aucune interaction pertinente avec l'aténolol, la digoxine, l'amlodipine ou la cimétidine n'a été observée. En cas d'administration avec l'atorvastatine (80 mg), l'ASC et la C_{\max} d'aliskiren (300 mg) à l'état d'équilibre ont augmenté de 50 %.

Inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP)

Des études précliniques ont montré que l'aliskiren pourrait être un substrat des polypeptides transporteurs des anions organiques. Il existe donc une interaction potentielle entre les inhibiteurs des OATP et l'aliskiren lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante (voir interaction avec le jus de pamplemousse).

Furosémide

Lorsque l'aliskiren a été co-administré avec le furosémide, l'ASC et la C_{\max} du furosémide ont été diminuées de 28 % et 49 %, respectivement. Il est donc recommandé que les effets du traitement par le furosémide lors de l'initiation et de l'ajustement du traitement soient surveillés afin d'éviter une éventuelle insuffisance de l'effet en cas de surcharge volémique.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (patients déshydratés ou patients âgés) l'administration concomitante d'aliskiren avec les AINS peut aggraver la détérioration de la fonction rénale, y compris jusqu'à une possible insuffisance rénale aiguë, qui est généralement réversible. Par conséquent, l'association d'aliskiren avec un AINS nécessite des précautions, en particulier chez les patients âgés.

Médicaments agissant sur la kaliémie

L'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA, d'AINS ou de substances augmentant la kaliémie (ex. diurétiques épargneurs du potassium, suppléments potassiques, substituts de sel contenant du potassium, héparine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie. Si une administration concomitante avec une substance agissant sur la kaliémie est jugée nécessaire, des précautions devront être prises. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Jus de pamplemousse

La prise de jus de pamplemousse avec l'aliskiren a entraîné une diminution de l'ASC et de la C_{\max} de l'aliskiren. La prise concomitante avec 150 mg d'aliskiren a entraîné une diminution de 61 % de l'ASC de l'aliskiren et celle avec 300 mg d'aliskiren a entraîné une diminution de 38 % de l'ASC de l'aliskiren. Cette diminution est probablement due à une inhibition, par le jus de pamplemousse, des polypeptides transporteurs des anions organiques, résultant en une diminution de l'absorption de l'aliskiren au niveau du tractus gastro-intestinal. Par conséquent, en raison du risque d'échec thérapeutique, Spriemo ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Warfarine

Les effets de Sprimeo sur la pharmacocinétique de la warfarine n'ont pas été étudiés.

Prise de nourriture

Il a été montré que les repas à haute teneur en graisse réduisent de façon substantielle l'absorption de Sprimeo.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'aliskiren chez la femme enceinte. Sprimeo n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin (voir rubrique 5.3). D'autres substances agissant directement sur le SRAA ont été associées à la survenue de malformations fœtales sévères et de décès néonataux. Comme pour tout médicament agissant directement sur le SRAA, Sprimeo ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse ni chez les femmes envisageant une grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3). Les professionnels de santé prescrivant des substances agissant sur le SRAA doivent avertir les femmes en âge de procréer des risques éventuels associés à l'utilisation de ces agents durant la grossesse. Par conséquent, si une grossesse est détectée pendant le traitement, Sprimeo doit être interrompu.

Allaitement

Chez l'homme, on ignore si l'aliskiren est excrété dans le lait maternel. Chez la ratte, Sprimeo est excrété dans le lait. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Néanmoins, l'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, des sensations vertigineuses ou une fatigue peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de tout traitement antihypertenseur. Sprimeo n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité d'emploi de Sprimeo a été évaluée chez plus de 7 800 patients, dont plus de 2 300 patients traités pendant plus de 6 mois, et plus de 1 200 patients traités pendant plus d'un an. Aucun lien n'a été observé entre l'incidence des effets indésirables et le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle ou l'origine ethnique. Pour des doses allant jusqu'à 300 mg, le traitement par Sprimeo a entraîné une incidence globale des effets indésirables comparable à celle du placebo. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire, et n'ont nécessité que peu fréquemment une interruption du traitement. La diarrhée constitue l'effet indésirable le plus fréquent.

Les effets indésirables (Tableau 1) sont classés par ordre décroissant de fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$ et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

Affections du système nerveux	
Fréquent :	Sensations vertigineuses
Affections vasculaires	
Peu fréquent :	Hypotension
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Diarrhées
Affections du système immunitaire	
Rare :	Réactions d'hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	Eruption cutanée, réactions cutanées graves, y compris nécrolyse épidermique toxique (NET) et réactions au niveau de la muqueuse buccale
Rare :	Angioedèmes
Affections musculo squelettiques et systémiques	
Fréquent :	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent :	Insuffisance rénale aiguë, altération de la fonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Oedèmes périphériques
Investigations	
Fréquent :	Hyperkaliémie
Rare :	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite
Rare :	Augmentation de la créatinine sanguine

Des angioedèmes et des réactions d'hypersensibilité sont survenus durant le traitement par l'aliskiren. Dans les études cliniques contrôlées, des angioedèmes et des réactions d'hypersensibilité sont rarement survenus durant le traitement par l'aliskiren avec des fréquences comparables à celles observées sous traitement par le placebo ou par les comparateurs.

Des cas d'angioedèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioedème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont également été rapportés au cours de la commercialisation. Un certain nombre de ces patients avaient des antécédents d'angioedème ou des symptômes évocateurs d'un angioedème, qui, dans certains cas, étaient associés à l'administration d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioedème, incluant les inhibiteurs du SRAA (IEC ou ARA).

Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées au cours de la commercialisation.

En cas de signes suggérant une réaction d'hypersensibilité/un angioedème (en particulier difficultés à respirer ou à avaler, rash, démangeaisons, urticaire ou gonflement du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, sensations vertigineuses) les patients doivent arrêter le traitement et contacter le médecin (voir rubrique 4.4).

Une arthralgie a été rapportée au cours de la commercialisation. Dans certains cas, elle est survenue dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité.

Résultats de laboratoire

Au cours d'études cliniques contrôlées, des modifications cliniquement significatives des paramètres biologiques standards ont été peu fréquemment associées à l'administration de Sprimeo. Au cours d'études cliniques réalisées chez des patients hypertendus, Sprimeo n'a exercé aucun effet cliniquement significatif sur le cholestérol total, le HDL-cholestérol, les triglycérides à jeun, le glucose à jeun ou l'acide urique.

Hémoglobine et hématocrite : De légères diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite (réductions moyennes d'environ 0,05 mmol/l et 0,16 pourcent, respectivement) ont été observées. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'une anémie. Cet effet s'observe également avec d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine, tels que les IEC et les ARA.

Kaliémie : Des augmentations de la kaliémie ont été observées avec l'aliskiren et celles-ci peuvent être exacerbées par l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA ou par les AINS. Conformément à la pratique clinique courante, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale y compris les électrolytes sériques si une administration concomitante est jugée nécessaire. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Au cours de la commercialisation, des altérations de la fonction rénale et des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients à risque (voir rubrique 4.4). Des œdèmes périphériques, une augmentation de la créatinine sanguine ainsi que des réactions cutanées graves, y compris des nécrolyses épidermiques toxiques (NET) et des réactions au niveau de la muqueuse buccale ont également été rapportés.

4.9 Surdosage

Les données disponibles concernant un surdosage chez l'homme sont limitées. L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement approprié doit être instauré.

Dans une étude réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT), sous hémodialyse, la clairance dialytique de l'aliskiren a été faible (< 2% de la clairance orale). Par conséquent, la dialyse n'est pas une mesure appropriée pour traiter une surexposition à l'aliskiren.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de la rénine, code ATC : C09XA02

L'aliskiren est un inhibiteur direct de la rénine humaine, non peptidique, sélectif et puissant, actif par voie orale.

En inhibant l'enzyme rénine, l'aliskiren inhibe le SRAA au point d'activation, en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et en réduisant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II. Alors que d'autres inhibiteurs du SRAA (IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)) entraînent, par compensation, une élévation de l'activité rénine plasmatique (ARP), le traitement par l'aliskiren diminue l'ARP d'environ 50 à 80 % chez les patients hypertendus. Des réductions similaires ont été observées lorsque l'aliskiren a été associé à d'autres antihypertenseurs. Les conséquences cliniques des différences d'effet sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour.

Hypertension

Chez les patients hypertendus, l'administration une fois par jour de Sprimeo à des doses de 150 mg et 300 mg a entraîné des diminutions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique et diastolique qui ont été maintenues pendant toute la durée de l'intervalle de dose de 24 heures (maintien du bénéfice au petit matin) avec un rapport pic/vallée moyen pour la réponse diastolique allant jusqu'à 98 % pour la dose de 300 mg. 85 à 90 % de l'effet antihypertenseur maximal a été observé après 2 semaines de traitement. L'effet antihypertenseur s'est maintenu au cours du traitement à long terme, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique. Sprimeo a été étudié chez 1 864 patients âgés de 65 ans et plus et chez 426 patients âgés de 75 ans et plus.

Des études réalisées avec Sprimeo utilisé en monothérapie ont montré des effets antihypertenseurs comparables à ceux d'autres classes d'antihypertenseurs, dont les IEC et les ARA. Comparé à un

diurétique (hydrochlorothiazide - HCTZ), Sprimeo 300 mg abaisse la pression artérielle systolique/diastolique de 17,0/12,3 mmHg en comparaison à 14,4/10,5 mmHg pour l'HCTZ 25 mg après 12 semaines de traitement.

Des études sont disponibles en association avec Sprimeo associé à l'hydrochlorothiazide (diurétique), à l'amlodipine (inhibiteur calcique) et à l'aténolol (bêtabloquant). Ces associations étaient bien tolérées. Sprimeo a entraîné un effet antihypertenseur additif lorsqu'il a été associé à l'hydrochlorothiazide. Chez les patients n'ayant pas suffisamment répondu à une dose de 5 mg d'amlodipine (inhibiteur calcique), l'ajout de Sprimeo 150 mg a permis une baisse de la pression artérielle similaire à celle obtenue par l'augmentation de la dose d'amlodipine à 10 mg, mais l'incidence des œdèmes a été plus faible (aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg 2,1 % versus amlodipine 10 mg 11,2 %).

L'efficacité et la tolérance du traitement par l'aliskiren ont été comparées au traitement par le ramipril au cours d'une étude de non-infériorité de 9 mois conduite chez 901 patients âgés (≥ 65 ans) présentant une hypertension artérielle systolique essentielle. 150 mg ou 300 mg par jour d'aliskiren ou 5 mg ou 10 mg par jour de ramipril ont été administrés pendant 36 semaines en association optionnelle à un traitement additionnel par l'hydrochlorothiazide (12,5 mg ou 25 mg) à la semaine 12, et par l'amlodipine (5 mg ou 10 mg) à la semaine 22. Au cours des 12 premières semaines, l'aliskiren en monothérapie a diminué la pression artérielle systolique/diastolique de 14,0/5,1 mmHg, en comparaison à 11,6/3,6 mmHg pour le ramipril, en accord avec la non-infériorité de l'aliskiren par rapport au ramipril aux doses choisies et les différences de pression artérielle systolique et diastolique étaient statistiquement significatives. La tolérance était comparable dans les deux groupes de traitement, cependant, la toux a été plus fréquemment rapportée avec le traitement par le ramipril qu'avec le traitement par l'aliskiren (14,2 % vs. 4,4 %), alors que la diarrhée a été plus fréquente avec le traitement par l'aliskiren qu'avec le traitement par le ramipril (6,6 % vs. 5,0 %).

Dans une étude de 8 semaines conduite chez 754 patients âgés hypertendus (≥ 65 ans) et chez des patients très âgés (30 % ≥ 75 ans) l'aliskiren aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg a permis une réduction statistiquement significative de la pression artérielle (à la fois systolique et diastolique) supérieure par rapport au placebo. Aucun effet hypotenseur supplémentaire n'a été observé avec 300 mg d'aliskiren par rapport à 150 mg d'aliskiren. Les trois doses ont été bien tolérées chez les patients âgés et très âgés.

Chez les patients obèses hypertendus n'ayant pas suffisamment répondu à l'HCTZ 25 mg, l'ajout de Sprimeo 300 mg a permis une diminution supplémentaire de la pression artérielle comparable à celle obtenue par l'ajout d'irbésartan 300 mg ou d'amlodipine 10 mg.

Chez les patients traités lors d'études cliniques contrôlées, il n'a pas été mis en évidence d'hypotension survenant après la première dose ou d'effet sur la fréquence cardiaque. Une hypotension excessive a été observée de manière peu fréquente (0,1 %) chez les patients présentant une hypertension non compliquée traitée par Sprimeo en monothérapie. L'hypotension a été également peu fréquente (< 1 %) durant le traitement en association avec d'autres antihypertenseurs. A l'arrêt du traitement, la pression artérielle est revenue progressivement à sa valeur initiale en quelques semaines, sans mise en évidence d'un effet rebond sur la pression artérielle ou l'ARP.

Dans une étude de 36 semaines chez 820 patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche d'origine ischémique, il n'a pas été observé avec l'aliskiren de modification dans le remodelage ventriculaire évalué par le volume télésystolique du ventricule gauche par rapport au placebo, en ajout au traitement de fond.

Les taux combinés de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'attaque cardiaque récurrente, d'accident vasculaire cérébral et de mort subite ressuscitée ont été similaires dans le groupe aliskiren et dans le groupe placebo. Toutefois, chez les patients recevant de l'aliskiren, les taux d'hyperkaliémie, d'hypotension et de dysfonction rénale ont été significativement plus élevés par rapport au groupe placebo.

Le bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal de l'aliskiren a été évalué dans une étude randomisée en double insu, contrôlée contre placebo, menée chez 8 606 patients présentant un diabète de type 2 et une maladie rénale chronique (mise en évidence par une protéinurie et/ou un DFG < 60 ml/min/1,73 m²) avec ou sans maladie cardiovasculaire. Chez la majorité des patients, la pression artérielle était bien contrôlée lors de l'inclusion dans l'étude. Le critère d'évaluation principal était un critère composite de complications cardiovasculaires et rénales.

Dans cette étude, l'aliskiren 300 mg a été comparé au placebo, tous deux ajoutés à un traitement conventionnel qui incluait soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine soit un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine. L'étude a été interrompue prématurément parce qu'il était peu probable que l'aliskiren apporte un bénéfice aux participants. Les résultats préliminaires de l'étude ont indiqué un rapport de risque de 1,09 en faveur du placebo pour le critère principal d'évaluation (intervalle de confiance à 95 % : 0,97, 1,22, $p = 0,17$ [bilatéral]). De plus, une augmentation de l'incidence d'événements indésirables graves a été observée avec l'aliskiren par rapport au placebo en termes de complications rénales (4,7 % *versus* 3,3 %), d'hyperkaliémie (36,9 % *versus* 27,1 %), d'hypotension (18,4 % *versus* 14,6 %) et d'accidents vasculaires cérébraux (2,7 % *versus* 2,0 %). L'augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux non fatals a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Les effets bénéfiques de Sprimeo sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires ainsi que sur l'atteinte d'organe cible ne sont actuellement pas connus.

Electrophysiologie cardiaque

Aucun effet sur l'intervalle QT n'a été rapporté dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo et comparateur actif, utilisant un électrocardiogramme standard et un Holter.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le pic des concentrations plasmatiques d'aliskiren est atteint après 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue de l'aliskiren est d'environ 2 à 3 %. Les repas à haute teneur en graisse réduisent la C_{max} de 85 % et l'ASC de 70 %. Après une administration quotidienne en prise unique, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 7 jours et sont environ 2 fois plus élevées qu'après la prise de la dose initiale.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 135 litres, indiquant que l'aliskiren se distribue principalement dans l'espace extravasculaire. La liaison de l'aliskiren aux protéines plasmatiques est modérée (47-51 %) et ne dépend pas de la concentration.

Métabolisme et élimination

La demi-vie moyenne est d'environ 40 heures (allant de 34 à 41 heures). L'aliskiren s'élimine principalement dans les selles sous forme inchangée (78 %). Environ 1,4 % de la dose orale totale est métabolisé. L'enzyme responsable de ce métabolisme est le CYP3A4. Après une administration orale, environ 0,6 % de la dose est retrouvé dans les urines. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne est d'environ 9 l/h.

Linéarité/non linéarité

L'exposition à l'aliskiren a augmenté de façon proportionnellement plus importante que l'augmentation de la dose. Après administration d'une dose unique dans l'intervalle de dose de 75 à 600 mg, un doublement de la dose résulte en une augmentation de l'ASC et de la C_{max} d'environ 2,3 et 2,6 fois, respectivement. A l'état d'équilibre, la non linéarité peut être plus prononcée. Les mécanismes responsables de la déviation de la linéarité n'ont pas été identifiés. Un mécanisme possible est la saturation des transporteurs au site d'absorption ou au niveau de la voie de clairance

hépatobiliaire.

Caractéristiques des patients

L'aliskiren est un traitement antihypertenseur efficace en prise unique quotidienne chez les patients adultes, indépendamment du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique.

L'ASC est 50 % plus élevée chez les personnes âgées (> 65 ans) que chez les sujets jeunes. Le sexe, le poids et l'origine ethnique n'ont aucune influence cliniquement pertinente sur la pharmacocinétique de l'aliskiren.

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant des degrés variables d'insuffisance rénale. Suite à une administration quotidienne en prise unique chez les sujets présentant une altération de la fonction rénale, l'ASC relative et la C_{max} de l'aliskiren à l'état d'équilibre ont été de 0,8 à 2 fois plus élevées par rapport aux taux observés chez des sujets sains. Cependant, ces modifications n'étaient pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. Aucun ajustement de la posologie initiale de Sprimeo n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). Sprimeo n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m²). L'utilisation concomitante de Sprimeo avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3).

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse. L'administration d'une dose unique de 300 mg d'aliskiren par voie orale a été associée à d'infimes modifications de la pharmacocinétique de l'aliskiren (modification de la C_{max} de moins de 1,2 fois; augmentation de l'ASC jusqu'à 1,6 fois) par rapport aux volontaires sains. L'horaire de l'hémodialyse n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de l'aliskiren chez les patients présentant une IRT. Par conséquent, si l'administration d'aliskiren chez les patients présentant une IRT, sous hémodialyse, est considérée nécessaire, aucun ajustement de la dose n'est justifié chez ces patients. Cependant, l'utilisation de l'aliskiren n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

Aucune modification significative de la pharmacocinétique de l'aliskiren n'a été observée chez les patients atteints d'une maladie hépatique légère à sévère. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie initiale de l'aliskiren n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le potentiel carcinogène a été évalué lors d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat et lors d'une étude de 6 mois réalisée chez la souris transgénique. Aucun potentiel carcinogène n'a été détecté. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1 500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. Bien que l'aliskiren ait un potentiel irritant connu, les marges de sécurité obtenues chez l'homme lors d'une étude réalisée chez des volontaires sains à la dose de 300 mg ont été considérées comme convenables avec un facteur 9 à 11 pour les concentrations fécales ou un facteur 6 pour les concentrations au niveau des muqueuses, par rapport à l'étude de carcinogénicité réalisée chez le rat à 250 mg/kg/jour.

Lors d'études de mutagénicité réalisées *in vitro* et *in vivo*, l'aliskiren s'est montré dénué de potentiel mutagène. Les essais incluaient des essais *in vitro* réalisés sur des cellules bactériennes et de mammifères ainsi que des évaluations *in vivo* réalisées chez le rat.

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées avec l'aliskiren n'ont pas mis en évidence de toxicité embryofœtale ou de tératogénicité à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour chez le rat ou 100 mg/kg/jour chez le lapin. Chez le rat, l'administration de doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour n'a pas altéré la fertilité ni le développement pré et postnatal. Chez le rat et le lapin, les doses utilisées

ont entraîné des expositions systémiques respectivement 1 à 4 fois et 5 fois supérieures à celles obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme (300 mg).

Les études de pharmacologie de sécurité n'ont révélé aucun effet indésirable sur le système nerveux central, respiratoire ou cardiovasculaire. Les résultats des études de toxicité à doses répétées chez l'animal étaient en rapport avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Crospovidone
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Povidone
Silice colloïdale anhydre
Hypromellose
Macrogol
Talc
Oxyde de fer noir (E 172)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC – Alu :
Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimés.
Boîtes de 84 (3x28), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimés en conditionnements multiples.

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
Boîtes de 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 ou 280 comprimés.
Boîtes de 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimés en conditionnements multiples.
Boîtes de 56 et 98 (2x49) comprimés en plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

22.08.2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo 300 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé ovale, biconvexe, rouge clair, portant l'inscription « IU » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose recommandée de Sprimeo est de 150 mg une fois par jour. Chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, la posologie peut être augmentée jusqu'à 300 mg une fois par jour.

L'effet antihypertenseur est notable dans les deux semaines (85 à 90 %) suivant l'initiation du traitement avec une dose de 150 mg une fois par jour.

Sprimeo peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs à l'exception de l'utilisation en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Sprimeo doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour.

Sprimeo ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Sprimeo n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²). L'utilisation concomitante de Sprimeo avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à sévère (voir rubrique 5.2).

Patients âgés (plus de 65 ans)

La dose initiale recommandée d'aliskiren chez les patients âgés est de 150 mg. Chez la plupart des patients âgés aucune réduction supplémentaire cliniquement significative de la pression artérielle n'est observée avec une augmentation de la dose à 300 mg.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

Sprimeo ne doit pas être utilisé chez l'enfant et les adolescents en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.

Angioedème héréditaire ou idiopathique.

Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).

L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la gp-P, ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine) (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'aliskiren doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère (classe fonctionnelle III-IV de la New York Heart Association [NYHA]).

En cas de diarrhée sévère et persistante, le traitement par Sprimeo doit être arrêté.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Des cas d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie, et des modifications de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez des sujets prédisposés, en particulier lors de l'association de médicaments agissant sur ce système (voir rubrique 5.1). Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'association d'aliskiren avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) n'est donc pas recommandée.

L'utilisation de l'aliskiren en association avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

Angioedèmes

Comme avec d'autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des cas d'angioedèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioedème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont été rapportés chez des patients traités par l'aliskiren.

Un certain nombre de ces patients avaient des antécédents d'angioedème ou des symptômes évocateurs d'un angioedème, qui, dans certains cas, avaient fait suite à l'utilisation d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioedème, incluant les inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) (voir rubrique 4.8).

Les patients ayant des antécédents d'angioedème peuvent avoir un risque accru de développer un angioedème pendant le traitement par l'aliskiren (voir rubriques 4.3 et 4.8). Des précautions doivent donc être prises en cas de prescription d'aliskiren chez les patients ayant des antécédents d'angioedème et ces patients doivent être surveillés étroitement pendant le traitement (voir rubrique 4.8), en particulier en début de traitement.

En cas de survenue d'un angioedème, Sprimeo doit être rapidement arrêté et un traitement approprié ainsi qu'une surveillance doivent être mis en place jusqu'à disparition complète et durable des signes et des symptômes. De l'adrénaline doit être administrée en cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx. De plus, des mesures nécessaires doivent être mises en place afin de maintenir les voies aériennes dégagées.

Patients ayant une déplétion sodée et/ou volémique

Chez les patients présentant une déplétion volémique et/ou sodée importante (par exemple, patients recevant de fortes doses de diurétiques) une hypotension symptomatique peut survenir après l'initiation du traitement par Sprimeo. Cette déplétion doit être corrigée avant l'administration de Sprimeo, ou alors le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite.

Insuffisance rénale

Au cours des études cliniques, Sprimeo n'a pas été étudié chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère (créatinine sérique $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ou $1,70 \text{ mg/dl}$ chez les femmes et $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ou $2,00 \text{ mg/dl}$ chez les hommes, et/ou DFG estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), des antécédents de dialyse, un syndrome néphrotique ou une hypertension rénovasculaire. Sprimeo n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Comme pour les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré en présence de conditions prédisposant à une dysfonction rénale telles qu'une hypovolémie (ex. due à une perte de sang, à une diarrhée sévère et prolongée, à des vomissements prolongés, etc.), une maladie cardiaque, une maladie hépatique, un diabète ou une maladie rénale. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Une insuffisance rénale aiguë, réversible à l'arrêt du traitement, a été rapportée chez des patients à risque recevant l'aliskiren au cours de sa commercialisation. En cas de survenue de tout signe d'insuffisance rénale, l'aliskiren doit être rapidement arrêté.

Des augmentations de la kaliémie ont été observées avec l'aliskiren au cours de la commercialisation et celles-ci peuvent être exacerbées par l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA ou par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Conformément à la pratique clinique courante, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale y compris les électrolytes sériques si une administration concomitante est jugée nécessaire.

Sténose de l'artère rénale

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés n'est disponible concernant l'utilisation de Sprimeo chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, ou une sténose sur rein unique. Toutefois, comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, le risque d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë, est augmenté lorsque les patients présentant une sténose de l'artère rénale sont traités par l'aliskiren. Par conséquent, des précautions doivent être prises chez ces patients. En cas de survenue d'une insuffisance rénale, le traitement doit être arrêté.

Inhibiteurs modérés de la gp-P

L'administration concomitante de 300 mg d'aliskiren avec 200 mg de kétoconazole ou 240 mg de vérapamil a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec des inhibiteurs

modérés de la gp-P tels que le kétoconazole ou le vérapamil (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique incluent l'acénocoumarol, l'aténolol, le célécoxib, la pioglitazone, l'allopurinol, l'isosorbide-5-mononitrate et l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction n'a été identifiée.

L'administration concomitante d'aliskiren avec la metformine ($\downarrow 28 \%$), l'amlodipine ($\uparrow 29 \%$) ou la cimétidine ($\uparrow 19 \%$) a conduit à des modifications de la C_{\max} ou de l'ASC (Aire Sous la Courbe) de Sprimeo entre 20 % et 30 %. En cas d'administration avec l'atorvastatine, les valeurs à l'état d'équilibre de l'ASC et de la C_{\max} de Sprimeo ont augmenté de 50 %. L'administration concomitante de Sprimeo n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la metformine ou de l'amlodipine. Par conséquent, aucun ajustement de la dose de Sprimeo ou de ces médicaments administrés simultanément n'est nécessaire.

Les biodisponibilités de la digoxine et du vérapamil peuvent être légèrement réduites par Sprimeo.

Au cours des études chez l'animal, il a été montré que la glycoprotéine P (gp-P) est un déterminant majeur de la biodisponibilité de Sprimeo. Les inducteurs de la gp-P (millepertuis, rifampicine) peuvent donc réduire la biodisponibilité de Sprimeo.

Interactions avec le CYP450

L'aliskiren n'inhibe pas les isoenzymes du CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A). L'aliskiren n'est pas un inducteur du CYP3A4. Aussi aucune influence sur l'exposition systémique de substances inhibant ou stimulant ces enzymes ou métabolisées par ces enzymes n'est attendue avec l'aliskiren. L'aliskiren est métabolisé de façon minime par les enzymes du cytochrome P450. Par conséquent, aucune interaction due à l'inhibition ou à l'induction des isoenzymes du CYP450 n'est attendue. Toutefois, les inhibiteurs du CYP3A4 agissent souvent également sur la gp-P. Une augmentation de l'exposition à l'aliskiren au cours de l'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4 qui inhibent également la gp-P peut donc être attendue (voir « Interactions avec la glycoprotéine-P » ci-dessous).

Interactions avec la glycoprotéine-P

Au cours d'études précliniques, MDR1/Mdr1a/1b (gp-P) est apparu comme le principal système d'efflux impliqué dans l'absorption intestinale et l'excrétion biliaire d'aliskiren. La rifampicine, qui est un inducteur de la gp-P, a réduit la biodisponibilité de l'aliskiren d'environ 50 % dans une étude clinique. Les autres inducteurs de la gp-P (millepertuis) peuvent réduire la biodisponibilité de Sprimeo. Bien que ceci n'ait pas été étudié pour l'aliskiren, la gp-P est connue pour contrôler également l'absorption tissulaire d'un grand nombre de substrats et les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter le rapport de la concentration tissulaire sur la concentration plasmatique. C'est pourquoi, les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter les concentrations tissulaires de façon plus importante que les concentrations plasmatiques. Le potentiel d'interactions médicamenteuses au site gp-P dépendra probablement du degré d'inhibition de ce transporteur.

Inhibiteurs puissants de la gp-P

Une étude d'interaction médicamenteuse en dose unique chez des volontaires sains a montré que la ciclosporine (200 et 600 mg) augmente la C_{\max} de 75 mg d'aliskiren d'environ 2,5 fois et l'ASC d'environ 5 fois. L'augmentation peut être plus importante avec des doses d'aliskiren plus élevées. Chez des volontaires sains, l'itraconazole (100 mg) augmente l'ASC et la C_{\max} de l'aliskiren (150 mg) de 6,5 fois et de 5,8 fois, respectivement. Aussi, l'administration concomitante d'aliskiren avec des inhibiteurs puissants de la gp-P est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs modérés de la gp-P

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg) ou de vérapamil (240 mg) avec l'aliskiren (300 mg) a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. En présence de kétoconazole ou de vérapamil, on s'attend à ce que les taux plasmatiques d'aliskiren atteignent les valeurs que l'on obtiendrait en cas de doublement de la dose d'aliskiren ; au cours d'études cliniques contrôlées, l'administration de doses d'aliskiren allant jusqu'à 600 mg, soit le double de la dose thérapeutique maximale recommandée, s'est avérée bien tolérée. Les études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'aliskiren et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale d'aliskiren et diminue l'excrétion biliaire. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec le kétoconazole, le vérapamil ou d'autres inhibiteurs modérés de la gp-P (clarithromycine, télichromycine, érythromycine, amiodarone).

Substrats de la gp-P ou inhibiteurs faibles

Aucune interaction pertinente avec l'aténolol, la digoxine, l'amlodipine ou la cimétidine n'a été observée. En cas d'administration avec l'atorvastatine (80 mg), l'ASC et la C_{\max} d'aliskiren (300 mg) à l'état d'équilibre ont augmenté de 50 %.

Inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP)

Des études précliniques ont montré que l'aliskiren pourrait être un substrat des polypeptides transporteurs des anions organiques. Il existe donc une interaction potentielle entre les inhibiteurs des OATP et l'aliskiren lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante (voir interaction avec le jus de pamplemousse).

Furosémide

Lorsque l'aliskiren a été co-administré avec le furosémide, l'ASC et la C_{\max} du furosémide ont été diminuées de 28 % et 49 %, respectivement. Il est donc recommandé que les effets du traitement par le furosémide lors de l'initiation et de l'ajustement du traitement soient surveillés afin d'éviter une éventuelle insuffisance de l'effet en cas de surcharge volémique.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (patients déshydratés ou patients âgés) l'administration concomitante d'aliskiren avec les AINS peut aggraver la détérioration de la fonction rénale, y compris jusqu'à une possible insuffisance rénale aiguë, qui est généralement réversible. Par conséquent, l'association d'aliskiren avec un AINS nécessite des précautions, en particulier chez les patients âgés.

Médicaments agissant sur la kaliémie

L'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA, d'AINS ou de substances augmentant la kaliémie (ex. diurétiques épargneurs du potassium, suppléments potassiques, substituts de sel contenant du potassium, héparine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie. Si une administration concomitante avec une substance agissant sur la kaliémie est jugée nécessaire, des précautions devront être prises. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Jus de pamplemousse

La prise de jus de pamplemousse avec l'aliskiren a entraîné une diminution de l'ASC et de la C_{\max} de l'aliskiren. La prise concomitante avec 150 mg d'aliskiren a entraîné une diminution de 61 % de l'ASC de l'aliskiren et celle avec 300 mg d'aliskiren a entraîné une diminution de 38 % de l'ASC de l'aliskiren. Cette diminution est probablement due à une inhibition, par le jus de pamplemousse, des polypeptides transporteurs des anions organiques, résultant en une diminution de l'absorption de l'aliskiren au niveau du tractus gastro-intestinal. Par conséquent, en raison du risque d'échec thérapeutique, Sprimeo ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Warfarine

Les effets de Sprimeo sur la pharmacocinétique de la warfarine n'ont pas été étudiés.

Prise de nourriture

Il a été montré que les repas à haute teneur en graisse réduisent de façon substantielle l'absorption de Sprimeo.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'aliskiren chez la femme enceinte. Sprimeo n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin (voir rubrique 5.3). D'autres substances agissant directement sur le SRAA ont été associées à la survenue de malformations foetales sévères et de décès néonataux. Comme pour tout médicament agissant directement sur le SRAA, Sprimeo ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse ni chez les femmes envisageant une grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3). Les professionnels de santé prescrivant des substances agissant sur le SRAA doivent avertir les femmes en âge de procréer des risques éventuels associés à l'utilisation de ces agents durant la grossesse. Par conséquent, si une grossesse est détectée pendant le traitement, Sprimeo doit être interrompu.

Allaitement

Chez l'homme, on ignore si l'aliskiren est excrété dans le lait maternel. Chez la ratte, Sprimeo est excrété dans le lait. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Néanmoins, l'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, des sensations vertigineuses ou une fatigue peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de tout traitement antihypertenseur. Sprimeo n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité d'emploi de Sprimeo a été évaluée chez plus de 7 800 patients, dont plus de 2 300 patients traités pendant plus de 6 mois, et plus de 1 200 patients traités pendant plus d'un an. Aucun lien n'a été observé entre l'incidence des effets indésirables et le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle ou l'origine ethnique. Pour des doses allant jusqu'à 300 mg, le traitement par Sprimeo a entraîné une incidence globale des effets indésirables comparable à celle du placebo. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire, et n'ont nécessité que peu fréquemment une interruption du traitement. La diarrhée constitue l'effet indésirable le plus fréquent.

Les effets indésirables (Tableau 1) sont classés par ordre décroissant de fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$ et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

Affections du système nerveux	
Fréquent :	Sensations vertigineuses
Affections vasculaires	
Peu fréquent :	Hypotension
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Diarrhées
Affections du système immunitaire	
Rare :	Réactions d'hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	Eruption cutanée, réactions cutanées graves, y compris nécrolyse épidermique toxique (NET) et réactions au niveau de la muqueuse buccale
Rare :	Angioedèmes
Affections musculo squelettiques et systémiques	
Fréquent :	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent :	Insuffisance rénale aiguë, altération de la fonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Oedèmes périphériques
Investigations	
Fréquent :	Hyperkaliémie
Rare :	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite
Rare :	Augmentation de la créatinine sanguine

Des angioedèmes et des réactions d'hypersensibilité sont survenus durant le traitement par l'aliskiren. Dans les études cliniques contrôlées, des angioedèmes et des réactions d'hypersensibilité sont rarement survenus durant le traitement par l'aliskiren avec des fréquences comparables à celles observées sous traitement par le placebo ou par les comparateurs.

Des cas d'angioedèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioedème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont également été rapportés au cours de la commercialisation. Un certain nombre de ces patients avaient des antécédents d'angioedème ou des symptômes évocateurs d'un angioedème, qui, dans certains cas, étaient associés à l'administration d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioedème, incluant les inhibiteurs du SRAA (IEC ou ARA).

Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées au cours de la commercialisation.

En cas de signes suggérant une réaction d'hypersensibilité/un angioedème (en particulier difficultés à respirer ou à avaler, rash, démangeaisons, urticaire ou gonflement du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, sensations vertigineuses) les patients doivent arrêter le traitement et contacter le médecin (voir rubrique 4.4).

Une arthralgie a été rapportée au cours de la commercialisation. Dans certains cas, elle est survenue dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité.

Résultats de laboratoire

Au cours d'études cliniques contrôlées, des modifications cliniquement significatives des paramètres biologiques standards ont été peu fréquemment associées à l'administration de Sprimeo. Au cours d'études cliniques réalisées chez des patients hypertendus, Sprimeo n'a exercé aucun effet cliniquement significatif sur le cholestérol total, le HDL-cholestérol, les triglycérides à jeun, le glucose à jeun ou l'acide urique.

Hémoglobine et hématocrite : De légères diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite (réductions moyennes d'environ 0,05 mmol/l et 0,16 pourcent, respectivement) ont été observées. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'une anémie. Cet effet s'observe également avec d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine, tels que les IEC et les ARA.

Kaliémie : Des augmentations de la kaliémie ont été observées avec l'aliskiren et celles-ci peuvent être exacerbées par l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA ou par les AINS. Conformément à la pratique clinique courante, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale y compris les électrolytes sériques si une administration concomitante est jugée nécessaire. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Au cours de la commercialisation, des altérations de la fonction rénale et des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients à risque (voir rubrique 4.4). Des œdèmes périphériques, une augmentation de la créatinine sanguine ainsi que des réactions cutanées graves, y compris des nécroses épidermiques toxiques (NET) et des réactions au niveau de la muqueuse buccale ont également été rapportés.

4.9 Surdosage

Les données disponibles concernant un surdosage chez l'homme sont limitées. L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement approprié doit être instauré.

Dans une étude réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT), sous hémodialyse, la clairance dialytique de l'aliskiren a été faible (< 2% de la clairance orale). Par conséquent, la dialyse n'est pas une mesure appropriée pour traiter une surexposition à l'aliskiren.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de la rénine, code ATC : C09XA02

L'aliskiren est un inhibiteur direct de la rénine humaine, non peptidique, sélectif et puissant, actif par voie orale.

En inhibant l'enzyme rénine, l'aliskiren inhibe le SRAA au point d'activation, en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et en réduisant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II. Alors que d'autres inhibiteurs du SRAA (IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)) entraînent, par compensation, une élévation de l'activité rénine plasmatique (ARP), le traitement par l'aliskiren diminue l'ARP d'environ 50 à 80 % chez les patients hypertendus. Des réductions similaires ont été observées lorsque l'aliskiren a été associé à d'autres antihypertenseurs. Les conséquences cliniques des différences d'effet sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour.

Hypertension

Chez les patients hypertendus, l'administration une fois par jour de Sprimeo à des doses de 150 mg et 300 mg a entraîné des diminutions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique et diastolique qui ont été maintenues pendant toute la durée de l'intervalle de dose de 24 heures (maintien du bénéfice au petit matin) avec un rapport pic/vallée moyen pour la réponse diastolique allant jusqu'à 98 % pour la dose de 300 mg. 85 à 90 % de l'effet antihypertenseur maximal a été observé après 2 semaines de traitement. L'effet antihypertenseur s'est maintenu au cours du traitement à long terme, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique. Sprimeo a été étudié chez 1 864 patients âgés de 65 ans et plus et chez 426 patients âgés de 75 ans et plus.

Des études réalisées avec Sprimeo utilisé en monothérapie ont montré des effets antihypertenseurs comparables à ceux d'autres classes d'antihypertenseurs, dont les IEC et les ARA. Comparé à un

diurétique (hydrochlorothiazide - HCTZ), Sprimeo 300 mg abaisse la pression artérielle systolique/diastolique de 17,0/12,3 mmHg en comparaison à 14,4/10,5 mmHg pour l'HCTZ 25 mg après 12 semaines de traitement.

Des études sont disponibles en association avec Sprimeo associé à l'hydrochlorothiazide (diurétique), à l'amlodipine (inhibiteur calcique) et à l'aténolol (bêtabloquant). Ces associations étaient bien tolérées. Sprimeo a entraîné un effet antihypertenseur additif lorsqu'il a été associé à l'hydrochlorothiazide. Chez les patients n'ayant pas suffisamment répondu à une dose de 5 mg d'amlodipine (inhibiteur calcique), l'ajout de Sprimeo 150 mg a permis une baisse de la pression artérielle similaire à celle obtenue par l'augmentation de la dose d'amlodipine à 10 mg, mais l'incidence des œdèmes a été plus faible (aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg 2,1 % versus amlodipine 10 mg 11,2 %).

L'efficacité et la tolérance du traitement par l'aliskiren ont été comparées au traitement par le ramipril au cours d'une étude de non-infériorité de 9 mois conduite chez 901 patients âgés (≥ 65 ans) présentant une hypertension artérielle systolique essentielle. 150 mg ou 300 mg par jour d'aliskiren ou 5 mg ou 10 mg par jour de ramipril ont été administrés pendant 36 semaines en association optionnelle à un traitement additionnel par l'hydrochlorothiazide (12,5 mg ou 25 mg) à la semaine 12, et par l'amlodipine (5 mg ou 10 mg) à la semaine 22. Au cours des 12 premières semaines, l'aliskiren en monothérapie a diminué la pression artérielle systolique/diastolique de 14,0/5,1 mmHg, en comparaison à 11,6/3,6 mmHg pour le ramipril, en accord avec la non-infériorité de l'aliskiren par rapport au ramipril aux doses choisies et les différences de pression artérielle systolique et diastolique étaient statistiquement significatives. La tolérance était comparable dans les deux groupes de traitement, cependant, la toux a été plus fréquemment rapportée avec le traitement par le ramipril qu'avec le traitement par l'aliskiren (14,2 % vs. 4,4 %), alors que la diarrhée a été plus fréquente avec le traitement par l'aliskiren qu'avec le traitement par le ramipril (6,6 % vs. 5,0 %).

Dans une étude de 8 semaines conduite chez 754 patients âgés hypertendus (≥ 65 ans) et chez des patients très âgés (30 % ≥ 75 ans) l'aliskiren aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg a permis une réduction statistiquement significative de la pression artérielle (à la fois systolique et diastolique) supérieure par rapport au placebo. Aucun effet hypotenseur supplémentaire n'a été observé avec 300 mg d'aliskiren par rapport à 150 mg d'aliskiren. Les trois doses ont été bien tolérées chez les patients âgés et très âgés.

Chez les patients obèses hypertendus n'ayant pas suffisamment répondu à l'HCTZ 25 mg, l'ajout de Sprimeo 300 mg a permis une diminution supplémentaire de la pression artérielle comparable à celle obtenue par l'ajout d'irbésartan 300 mg ou d'amlodipine 10 mg.

Chez les patients traités lors d'études cliniques contrôlées, il n'a pas été mis en évidence d'hypotension survenant après la première dose ou d'effet sur la fréquence cardiaque. Une hypotension excessive a été observée de manière peu fréquente (0,1 %) chez les patients présentant une hypertension non compliquée traitée par Sprimeo en monothérapie. L'hypotension a été également peu fréquente (< 1 %) durant le traitement en association avec d'autres antihypertenseurs. A l'arrêt du traitement, la pression artérielle est revenue progressivement à sa valeur initiale en quelques semaines, sans mise en évidence d'un effet rebond sur la pression artérielle ou l'ARP.

Dans une étude de 36 semaines chez 820 patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche d'origine ischémique, il n'a pas été observé avec l'aliskiren de modification dans le remodelage ventriculaire évalué par le volume télésystolique du ventricule gauche par rapport au placebo, en ajout au traitement de fond.

Les taux combinés de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'attaque cardiaque récurrente, d'accident vasculaire cérébral et de mort subite ressuscitée ont été similaires dans le groupe aliskiren et dans le groupe placebo. Toutefois, chez les patients recevant de l'aliskiren, les taux d'hyperkaliémie, d'hypotension et de dysfonction rénale ont été significativement plus élevés par rapport au groupe placebo.

Le bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal de l'aliskiren a été évalué dans une étude randomisée en double insu, contrôlée contre placebo, menée chez 8 606 patients présentant un diabète de type 2 et une maladie rénale chronique (mise en évidence par une protéinurie et/ou un DFG < 60 ml/min/1,73 m²) avec ou sans maladie cardiovasculaire. Chez la majorité des patients, la pression artérielle était bien contrôlée lors de l'inclusion dans l'étude. Le critère d'évaluation principal était un critère composite de complications cardiovasculaires et rénales.

Dans cette étude, l'aliskiren 300 mg a été comparé au placebo, tous deux ajoutés à un traitement conventionnel qui incluait soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine soit un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine. L'étude a été interrompue prématurément parce qu'il était peu probable que l'aliskiren apporte un bénéfice aux participants. Les résultats préliminaires de l'étude ont indiqué un rapport de risque de 1,09 en faveur du placebo pour le critère principal d'évaluation (intervalle de confiance à 95 % : 0,97, 1,22, $p = 0,17$ [bilatéral]). De plus, une augmentation de l'incidence d'événements indésirables graves a été observée avec l'aliskiren par rapport au placebo en termes de complications rénales (4,7 % *versus* 3,3 %), d'hyperkaliémie (36,9 % *versus* 27,1 %), d'hypotension (18,4 % *versus* 14,6 %) et d'accidents vasculaires cérébraux (2,7 % *versus* 2,0 %). L'augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux non fatals a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Les effets bénéfiques de Sprimeo sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires ainsi que sur l'atteinte d'organe cible ne sont actuellement pas connus.

Electrophysiologie cardiaque

Aucun effet sur l'intervalle QT n'a été rapporté dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo et comparateur actif, utilisant un électrocardiogramme standard et un Holter.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le pic des concentrations plasmatiques d'aliskiren est atteint après 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue de l'aliskiren est d'environ 2 à 3 %. Les repas à haute teneur en graisse réduisent la C_{max} de 85 % et l'ASC de 70 %. Après une administration quotidienne en prise unique, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 7 jours et sont environ 2 fois plus élevées qu'après la prise de la dose initiale.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 135 litres, indiquant que l'aliskiren se distribue principalement dans l'espace extravasculaire. La liaison de l'aliskiren aux protéines plasmatiques est modérée (47-51 %) et ne dépend pas de la concentration.

Métabolisme et élimination

La demi-vie moyenne est d'environ 40 heures (allant de 34 à 41 heures). L'aliskiren s'élimine principalement dans les selles sous forme inchangée (78 %). Environ 1,4 % de la dose orale totale est métabolisé. L'enzyme responsable de ce métabolisme est le CYP3A4. Après une administration orale, environ 0,6 % de la dose est retrouvé dans les urines. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne est d'environ 9 l/h.

Linéarité/non linéarité

L'exposition à l'aliskiren a augmenté de façon proportionnellement plus importante que l'augmentation de la dose. Après administration d'une dose unique dans l'intervalle de dose de 75 à 600 mg, un doublement de la dose résulte en une augmentation de l'ASC et de la C_{max} d'environ 2,3 et 2,6 fois, respectivement. A l'état d'équilibre, la non linéarité peut être plus prononcée. Les mécanismes responsables de la déviation de la linéarité n'ont pas été identifiés. Un mécanisme possible est la saturation des transporteurs au site d'absorption ou au niveau de la voie de clairance

hépatobiliaire.

Caractéristiques des patients

L'aliskiren est un traitement antihypertenseur efficace en prise unique quotidienne chez les patients adultes, indépendamment du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique.

L'ASC est 50 % plus élevée chez les personnes âgées (> 65 ans) que chez les sujets jeunes. Le sexe, le poids et l'origine ethnique n'ont aucune influence cliniquement pertinente sur la pharmacocinétique de l'aliskiren.

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant des degrés variables d'insuffisance rénale. Suite à une administration quotidienne en prise unique chez les sujets présentant une altération de la fonction rénale, l'ASC relative et la C_{max} de l'aliskiren à l'état d'équilibre ont été de 0,8 à 2 fois plus élevées par rapport aux taux observés chez des sujets sains. Cependant, ces modifications n'étaient pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. Aucun ajustement de la posologie initiale de Sprimeo n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). Sprimeo n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m²). L'utilisation concomitante de Sprimeo avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3).

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse. L'administration d'une dose unique de 300 mg d'aliskiren par voie orale a été associée à d'infimes modifications de la pharmacocinétique de l'aliskiren (modification de la C_{max} de moins de 1,2 fois; augmentation de l'ASC jusqu'à 1,6 fois) par rapport aux volontaires sains. L'horaire de l'hémodialyse n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de l'aliskiren chez les patients présentant une IRT. Par conséquent, si l'administration d'aliskiren chez les patients présentant une IRT, sous hémodialyse, est considérée nécessaire, aucun ajustement de la dose n'est justifié chez ces patients. Cependant, l'utilisation de l'aliskiren n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

Aucune modification significative de la pharmacocinétique de l'aliskiren n'a été observée chez les patients atteints d'une maladie hépatique légère à sévère. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie initiale de l'aliskiren n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le potentiel carcinogène a été évalué lors d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat et lors d'une étude de 6 mois réalisée chez la souris transgénique. Aucun potentiel carcinogène n'a été détecté. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1 500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. Bien que l'aliskiren ait un potentiel irritant connu, les marges de sécurité obtenues chez l'homme lors d'une étude réalisée chez des volontaires sains à la dose de 300 mg ont été considérées comme convenables avec un facteur 9 à 11 pour les concentrations fécales ou un facteur 6 pour les concentrations au niveau des muqueuses, par rapport à l'étude de carcinogénicité réalisée chez le rat à 250 mg/kg/jour.

Lors d'études de mutagénicité réalisées *in vitro* et *in vivo*, l'aliskiren s'est montré dénué de potentiel mutagène. Les essais incluaient des essais *in vitro* réalisés sur des cellules bactériennes et de mammifères ainsi que des évaluations *in vivo* réalisées chez le rat.

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées avec l'aliskiren n'ont pas mis en évidence de toxicité embryofœtale ou de tératogénicité à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour chez le rat ou 100 mg/kg/jour chez le lapin. Chez le rat, l'administration de doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour n'a pas altérée la fertilité ni le développement pré et postnatal. Chez le rat et le lapin, les doses utilisées

ont entraîné des expositions systémiques respectivement 1 à 4 fois et 5 fois supérieures à celles obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme (300 mg).

Les études de pharmacologie de sécurité n'ont révélé aucun effet indésirable sur le système nerveux central, respiratoire ou cardiovasculaire. Les résultats des études de toxicité à doses répétées chez l'animal étaient en rapport avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Crospovidone
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Povidone
Silice colloïdale anhydre
Hypromellose
Macrogol
Talc
Oxyde de fer noir (E 172)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC – Alu :

Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimés.

Boîtes de 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimés en conditionnements multiples.

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :

Boîtes de 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 ou 280 comprimés.

Boîtes de 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimés en conditionnements multiples.

Boîtes de 56 et 98 (2x49) comprimés en plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

22.08.2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques(PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **OBLIGATION DE MISE EN PLACE DE MESURES POST-AUTORISATION**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux et le rapport d'étude pour la phase active de traitement de l'étude ALTITUDE lorsqu'il sera disponible.	31 juillet 2012
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre et mettre à jour le plan de gestion des risques (PGR) décrivant de façon adéquate l'ensemble des	Dans le mois suivant la

points d'intérêts de tolérance, les activités de pharmacovigilance et celles définies pour identifier, caractériser, prévenir et minimiser les risques.	décision de la Commission européenne
---	--------------------------------------

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE CONTENANT DES
PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo 150 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sprimeo 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE CONTENANT DES
PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PCTFE/PVC**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo 150 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/407/021	14 comprimés pelliculés
EU/1/07/407/022	28 comprimés pelliculés
EU/1/07/407/023	30 comprimés pelliculés
EU/1/07/407/024	50 comprimés pelliculés
EU/1/07/407/025	56 comprimés pelliculés
EU/1/07/407/026	56 comprimés pelliculés (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
EU/1/07/407/027	90 comprimés pelliculés
EU/1/07/407/028	98 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Primeo 150 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE
PLAQUETTE THERMOFORMEE (CALENDRIER)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo 150 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX) CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo 150 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
28 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 28 comprimés.
49 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sprimeo 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX) CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo 150 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

84 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 28 comprimés.
98 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
280 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sprimeo 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX) CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PCTFE/PVC

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo 150 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
49 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/407/029	98 comprimés pelliculés (2x49) (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
EU/1/07/407/030	280 comprimés pelliculés (20x14)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Primeo 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX) CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PCTFE/PVC

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo 150 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

280 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
98 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/407/029	98 comprimés pelliculés (2x49) (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
EU/1/07/407/030	280 comprimés pelliculés (20x14)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Primeo 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE CONTENANT DES
PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo 300 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Primeo 300 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE CONTENANT DES
PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PCTFE/PVC**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo 300 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/407/031	14 comprimés pelliculés
EU/1/07/407/032	28 comprimés pelliculés
EU/1/07/407/033	30 comprimés pelliculés
EU/1/07/407/034	50 comprimés pelliculés
EU/1/07/407/035	56 comprimés pelliculés
EU/1/07/407/036	56 comprimés pelliculés (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
EU/1/07/407/037	90 comprimés pelliculés
EU/1/07/407/038	98 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Primeo 300 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE
PLAQUETTE THERMOFORMEE (CALENDRIER)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo 300 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX) CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sprimeo 300 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
28 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 28 comprimés.
30 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 30 comprimés.
49 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sprimeo 300 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX) CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PA/ALU/PVC

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo 300 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

84 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 28 comprimés.
90 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 30 comprimés.
98 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
280 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sprimeo 300 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX) CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PCTFE/PVC

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo 300 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
49 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/407/039	98 comprimés pelliculés (2x49) (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
EU/1/07/407/040	280 comprimés pelliculés (20x14)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Primeo 300 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX) CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMEES DE TYPE PCTFE/PVC

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Primeo 300 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

280 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
98 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/407/039	98 comprimés pelliculés (2x49) (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
EU/1/07/407/040	280 comprimés pelliculés (20x14)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Primeo 300 mg

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Primeo 150 mg comprimés pelliculés Aliskiren

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Primeo et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Primeo
3. Comment prendre Primeo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Primeo
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE PRIMEO ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Primeo appartient à une nouvelle classe de médicaments appelés inhibiteurs de la rénine. Primeo aide à abaisser une pression artérielle élevée. Les inhibiteurs de la rénine diminuent la quantité d'angiotensine II produite par le corps. L'angiotensine II provoque un rétrécissement des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. La réduction de la quantité d'angiotensine II permet aux vaisseaux sanguins de se relâcher, ce qui abaisse la pression artérielle.

Une pression artérielle élevée augmente la charge de travail du cœur et des artères. Si cela persiste de manière prolongée, cela peut entraîner une altération des vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et peut donner lieu à un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, une crise cardiaque ou une insuffisance rénale. La diminution de la pression artérielle à un niveau normal réduit le risque de développer ces affections.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE PRIMEO

Ne prenez jamais Primeo

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'aliskiren ou à l'un des autres composants contenus dans Primeo. Si vous pensez être allergique, veuillez demander conseil à votre médecin.
- si vous avez été sujet aux formes suivantes d'angioedèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue) :
 - angioedèmes en prenant de l'aliskiren.
 - angioedèmes héréditaires.
 - angioedèmes sans cause connue.
- durant les 6 derniers mois de grossesse ou si vous allaitez, voir rubrique Grossesse et allaitement.
- si vous prenez de la ciclosporine (un médicament utilisé en cas de greffe d'organe pour prévenir le rejet d'organe ou utilisé dans d'autres circonstances, par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique), de l'itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections

par des champignons) ou de la quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).

- si vous avez un diabète ou une altération de la fonction rénale et que vous êtes traité par l'une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.

Faites attention avec Sprimeo

- si vous prenez un diurétique (un type de médicament qui augmente la quantité d'urine que vous produisez).
- si vous êtes traité par l'une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- si vous avez une altération de la fonction rénale, votre médecin envisagera attentivement si Sprimeo peut vous convenir et pourrait mettre en place une surveillance particulière.
- si vous êtes sujet à des angioedèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue). Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Sprimeo et contactez votre médecin.

Si vous êtes dans l'une de ces situations, parlez-en à votre médecin avant de prendre Sprimeo.

L'utilisation de Sprimeo n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

La dose habituelle de Sprimeo chez les patients âgés de 65 ans ou plus est de 150 mg.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Votre médecin peut avoir besoin de modifier votre dose et/ou de prendre d'autres précautions si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- médicaments augmentant la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent les diurétiques épargneurs du potassium, les suppléments potassiques.
- furosémide, un médicament appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez.
- une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- kétoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons.
- vérapamil, un médicament utilisé pour diminuer la pression artérielle élevée, pour corriger le rythme cardiaque ou pour traiter l'angine de poitrine.
- certains types de médicaments contre la douleur appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Aliments et boissons

Vous devez prendre Sprimeo avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre Sprimeo avec du jus de pamplemousse.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Sprimeo si vous êtes enceinte. Il est important d'avertir immédiatement votre médecin si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez une grossesse. N'allaitiez pas si vous prenez Sprimeo.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez présenter des étourdissements, ce qui peut altérer vos capacités de concentration. Avant de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou d'accomplir d'autres activités nécessitant de la concentration, vous devez vous assurer de connaître votre réaction aux effets de Sprimeo.

3. COMMENT PRENDRE SPRIMEO

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Les personnes présentant une pression artérielle élevée ne ressentent souvent aucun signe particulier. Dans de nombreux cas, la personne peut se sentir tout à fait normale. Il est très important de prendre ce médicament exactement comme votre médecin vous l'indique, afin d'obtenir les meilleurs résultats et de réduire le risque d'effets secondaires. Continuez à vous rendre à vos consultations médicales même si vous vous sentez bien.

La dose initiale habituelle est d'un comprimé à 150 mg une fois par jour.

En fonction de votre réponse au traitement, il est possible que votre médecin vous prescrive une dose plus élevée d'un comprimé à 300 mg une fois par jour. Votre médecin peut prescrire Sprimeo en même temps que d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre vos comprimés avec de l'eau. Vous devez prendre Sprimeo avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre Sprimeo avec du jus de pamplemousse.

Si vous avez pris plus de Sprimeo que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés de Sprimeo, veuillez consulter immédiatement un médecin. Vous pourriez nécessiter des soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Sprimeo

Si vous oubliez de prendre une dose de Sprimeo, prenez-la dès que vous vous en rendez compte puis prenez la dose suivante au moment habituel. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, vous devez simplement prendre le comprimé suivant au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Sprimeo peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez-en informer votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez avoir besoin d'arrêter Sprimeo.

Fréquent (survenant chez moins de 1 patient sur 10) : Diarrhées, douleurs articulaires (arthralgie),

taux élevé de potassium dans le sang, sensations vertigineuses.

Peu fréquent (survenant chez moins de 1 patient sur 100) : Eruption cutanée (pouvant également être un signe de réactions allergiques ou d'angioedèmes – voir les effets indésirables rares ci-dessous), troubles rénaux y compris insuffisance rénale aiguë (diminution importante du débit urinaire), gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdèmes périphériques), réactions cutanées graves (nécrolyse épidermique toxique et/ou réactions au niveau de la muqueuse buccale – rougeur cutanée, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation de la peau, fièvre), pression artérielle basse.

Rare (survenant chez moins de 1 patient sur 1 000) : Réactions allergiques (hypersensibilité) et angioedèmes (dont les symptômes peuvent comprendre des difficultés pour respirer ou pour avaler, des éruptions cutanées, des démangeaisons, une urticaire ou un gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, des sensations vertigineuses), augmentation du niveau de créatinine dans le sang.

5. COMMENT CONSERVER SPRIMEO

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Sprimeo après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Sprimeo

- La substance active est l'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) 150 mg.
- Les autres composants sont : crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, macrogol, cellulose microcristalline, povidone, silice colloïdale anhydre, talc, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer noir (E 172), oxyde de fer rouge (E 172).

Qu'est-ce que Sprimeo et contenu de l'emballage extérieur

Sprimeo 150 mg comprimés pellicules se présente sous forme de comprimés ronds, biconvexes, roses clairs, portant l'inscription « IL » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Sprimeo est disponible en boîtes contenant 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimés. Les boîtes contenant 84 (3x28), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimés sont des conditionnements multiples. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Primeo 300 mg comprimés pelliculés Aliskiren

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Primeo et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Primeo
3. Comment prendre Primeo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Primeo
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE PRIMEO ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Primeo appartient à une nouvelle classe de médicaments appelés inhibiteurs de la rénine. Primeo aide à abaisser une pression artérielle élevée. Les inhibiteurs de la rénine diminuent la quantité d'angiotensine II produite par le corps. L'angiotensine II provoque un rétrécissement des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. La réduction de la quantité d'angiotensine II permet aux vaisseaux sanguins de se relâcher, ce qui abaisse la pression artérielle.

Une pression artérielle élevée augmente la charge de travail du cœur et des artères. Si cela persiste de manière prolongée, cela peut entraîner une altération des vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et peut donner lieu à un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, une crise cardiaque ou une insuffisance rénale. La diminution de la pression artérielle à un niveau normal réduit le risque de développer ces affections.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE PRIMEO

Ne prenez jamais Primeo

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'aliskiren ou à l'un des autres composants contenus dans Primeo. Si vous pensez être allergique, veuillez demander conseil à votre médecin.
- si vous avez été sujet aux formes suivantes d'angioedèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue) :
 - angioedèmes en prenant de l'aliskiren.
 - angioedèmes héréditaires.
 - angioedèmes sans cause connue.
- durant les 6 derniers mois de grossesse ou si vous allaitez, voir rubrique Grossesse et allaitement.
- si vous prenez de la ciclosporine (un médicament utilisé en cas de greffe d'organe pour prévenir le rejet d'organe ou utilisé dans d'autres circonstances, par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique), de l'itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections

par des champignons) ou de la quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).

- si vous avez un diabète ou une altération de la fonction rénale et que vous êtes traité par l'une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.

Faites attention avec Sprimeo

- si vous prenez un diurétique (un type de médicament qui augmente la quantité d'urine que vous produisez).
- si vous êtes traité par l'une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- si vous avez une altération de la fonction rénale, votre médecin envisagera attentivement si Sprimeo peut vous convenir et pourrait mettre en place une surveillance particulière.
- si vous êtes sujet à des angioedèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue). Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Sprimeo et contactez votre médecin.

Si vous êtes dans l'une de ces situations, parlez-en à votre médecin avant de prendre Sprimeo.

L'utilisation de Sprimeo n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

La dose habituelle de Sprimeo chez les patients âgés de 65 ans ou plus est de 150 mg.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Votre médecin peut avoir besoin de modifier votre dose et/ou de prendre d'autres précautions si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- médicaments augmentant la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent les diurétiques épargneurs du potassium, les suppléments potassiques.
- furosémide, un médicament appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez.
- une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- kétoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons.
- vérapamil, un médicament utilisé pour diminuer la pression artérielle élevée, pour corriger le rythme cardiaque ou pour traiter l'angine de poitrine.
- certains types de médicaments contre la douleur appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Aliments et boissons

Vous devez prendre Sprimeo avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre Sprimeo avec du jus de pamplemousse.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Sprimeo si vous êtes enceinte. Il est important d'avertir immédiatement votre médecin si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez une grossesse. N'allaitiez pas si vous prenez Sprimeo.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez présenter des étourdissements, ce qui peut altérer vos capacités de concentration. Avant de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou d'accomplir d'autres activités nécessitant de la concentration, vous devez vous assurer de connaître votre réaction aux effets de Sprimeo.

3. COMMENT PRENDRE SPRIMEO

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Les personnes présentant une pression artérielle élevée ne ressentent souvent aucun signe particulier. Dans de nombreux cas, la personne peut se sentir tout à fait normale. Il est très important de prendre ce médicament exactement comme votre médecin vous l'indique, afin d'obtenir les meilleurs résultats et de réduire le risque d'effets secondaires. Continuez à vous rendre à vos consultations médicales même si vous vous sentez bien.

La dose initiale habituelle est d'un comprimé à 150 mg une fois par jour.

En fonction de votre réponse au traitement, il est possible que votre médecin vous prescrive une dose plus élevée d'un comprimé à 300 mg une fois par jour. Votre médecin peut prescrire Sprimeo en même temps que d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre vos comprimés avec de l'eau. Vous devez prendre Sprimeo avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre Sprimeo avec du jus de pamplemousse.

Si vous avez pris plus de Sprimeo que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés de Sprimeo, veuillez consulter immédiatement un médecin. Vous pourriez nécessiter des soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Sprimeo

Si vous oubliez de prendre une dose de Sprimeo, prenez-la dès que vous vous en rendez compte puis prenez la dose suivante au moment habituel. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, vous devez simplement prendre le comprimé suivant au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Sprimeo peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez-en informer votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez avoir besoin d'arrêter Sprimeo.

Fréquent (survenant chez moins de 1 patient sur 10) : Diarrhées, douleurs articulaires (arthralgie),

taux élevé de potassium dans le sang, sensations vertigineuses.

Peu fréquent (survenant chez moins de 1 patient sur 100) : Eruption cutanée (pouvant également être un signe de réactions allergiques ou d'angioedèmes – voir les effets indésirables rares ci-dessous), troubles rénaux y compris insuffisance rénale aiguë (diminution importante du débit urinaire), gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdèmes périphériques), réactions cutanées graves (nécrolyse épidermique toxique et/ou réactions au niveau de la muqueuse buccale – rougeur cutanée, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation de la peau, fièvre), pression artérielle basse.

Rare (survenant chez moins de 1 patient sur 1 000) : Réactions allergiques (hypersensibilité) et angioedèmes (dont les symptômes peuvent comprendre des difficultés pour respirer ou pour avaler, des éruptions cutanées, des démangeaisons, une urticaire ou un gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, des sensations vertigineuses), augmentation du niveau de créatinine dans le sang.

5. COMMENT CONSERVER SPRIMEO

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Sprimeo après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Sprimeo

- La substance active est l'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) 300 mg.
- Les autres composants sont : crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, macrogol, cellulose microcristalline, povidone, silice colloïdale anhydre, talc, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer noir (E 172), oxyde de fer rouge (E 172).

Qu'est-ce que Sprimeo et contenu de l'emballage extérieur

Sprimeo 300 mg comprimés pellicules se présente sous forme de comprimés ovales, biconvexes, rouges clairs, portant l'inscription « IU » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Sprimeo est disponible en boîtes contenant 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimés. Les boîtes contenant 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimés sont des conditionnements multiples. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le

représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +371 67 887 070

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé