

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sprimeo 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lichtroze, biconvexe, ronde tablet, bedrukt met 'IL' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van Sprimeo is 150 mg eenmaal daags. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende is gecontroleerd, kan de dosis worden verhoogd tot 300 mg eenmaal daags.

Het antihypertensieve effect is voornamelijk binnen twee weken (85-90%) aanwezig na aanvang van de behandeling met 150 mg eenmaal daags.

Sprimeo kan alleen of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt met uitzondering van het gebruik in combinatie met angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers of angiotensinereceptorblokkers (ARBs) bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Sprimeo dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet samen te worden ingenomen met Sprimeo.

Gestoorde nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Sprimeo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Gelijktijdig gebruik van Sprimeo met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

Gestoorde leverfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

De aanbevolen startdosis van aliskiren voor oudere patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Kinderen (jonger dan 18 jaar)

Sprimeo wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.

Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.

Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-gp remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bijv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstig congestief hartfalen (New York Heart Association [NYHA] functionele klasse III-IV).

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Sprimeo worden gestopt.

Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, beroerte, hyperkaliëmie en veranderingen van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) werden gemeld bij verzwakte personen, vooral met de combinatie van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem door de combinatie van aliskiren met een angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) wordt daarom niet aanbevolen.

Het gebruik van aliskiren in combinatie met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

Angio-oedeem

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (angiotensineconverterend enzym remmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als angio-oedeem optreedt, moet onmiddellijk met Sprimeo worden gestopt en de juiste behandeling

en controle worden gestart totdat de tekenen en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Bij patiënten met een aanzienlijke volume- en/of zoutdepletie (bv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) zou na de instelling van een behandeling met Sprimeo symptomatische hypotensie kunnen optreden. Deze aandoening moet worden gecorrigeerd voordat Sprimeo wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart.

Gestoorde nierfunctie

In klinische onderzoeken werd Sprimeo niet onderzocht bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ of 1,70 mg/dl bij vrouwen en ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ of 2,00 mg/dl bij mannen en/of een geschatte GFR < 30 ml/min/1,73 m²) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Sprimeo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, moet men voorzichtig zijn wanneer aliskiren wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die een verhoogd risico geven op nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bijv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACEs of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Tijdens de postmarketing ervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was reversibel na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Verhoogde kaliumspiegels in het serum werden waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen.

Nierarteriestenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Sprimeo bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriestenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Matige P-gp remmers

Het gelijktijdig toedienen van aliskiren 300 mg met ketoconazole 200 mg of verapamil 240 mg resulteerde in een verhoging van respectievelijk 76% of 97% van de aliskiren AUC. Daarom moet men voorzichtig zijn met de toediening van aliskiren met matige P-gp remmers zoals ketoconazole of verapamil (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.

Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel metformine (\downarrow 28%), amlodipine (\uparrow 29%) of cimetidine (\uparrow 19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% voor C_{\max} of AUC van Sprimeo. Wanneer Sprimeo met atorvastatine werd toegediend, steeg de steady-state AUC en C_{\max} van Sprimeo met 50%. Gelijktijdige toediening van Sprimeo had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van Sprimeo of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.

De biologische beschikbaarheid van digoxine en verapamil kan licht gedaald zijn door Sprimeo.

Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is in de biologische beschikbaarheid van Sprimeo. Inductoren van het P-gp (St. Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van Sprimeo kunnen verminderen.

CYP450 interacties

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450 iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van middelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450 enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450 isoenzymen worden verwacht. CYP3A4 remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens de gelijktijdige toediening van CYP3A4 remmers die ook P-gp remmen (zie P-glycoproteïne interacties hieronder).

P-glycoproteïne interacties

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste efflux systeem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies. Rifampicine, een P-gp inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinisch onderzoek. Andere inductoren van het P-gp (St. Janskruid) zouden de biologische beschikbaarheid van Sprimeo kunnen verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasma concentratieverhouding kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties aan de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

Sterke P-glycoproteïne (P-gp)-remmers

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de C_{\max} van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde personen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de C_{\max} van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Matige P-gp remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) met aliskiren (300 mg) resulteerde in verhoging van respectievelijk 76% of 97% van de aliskiren AUC. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed te worden verdragen in gecontroleerde klinische onderzoeken. Uit preklinische onderzoeken blijkt dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de galexcretie vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

P-gp substraten of zwakke remmers

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), steeg de steady-state AUC en C_{\max} van aliskiren (300 mg) met 50%.

Organisch anion-transporterende polypeptide (OATP)-remmers

Preklinisch onderzoek toont aan dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interacties met pompelmoessap/grapefruitsap).

Furosemide

Wanneer aliskiren gelijktijdig met furosemide werd toegediend, daalden de AUC en C_{\max} van furosemide met respectievelijk 28% en 49%. Het wordt daarom aanbevolen om de effecten te controleren wanneer een behandeling met furosemide wordt ingesteld of aangepast om een mogelijk gebruik van een te kleine hoeveelheid te vermijden tijdens klinische situaties van volumeoverbelasting.

Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs)

Zoals met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken kunnen NSAID's het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kan aliskiren indien samen toegediend met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van aliskiren met NSAID's met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Geneesmiddelen die invloed hebben op de kaliumspiegels

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAIDs of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in het serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Pompelmoessap/grapefruitsap

Toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de C_{\max} van aliskiren. Gelijktijdige toediening met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door pompelmoessap/grapefruitsap in het gastrointestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient pompelmoessap/grapefruitsap niet samen met Sprimeo te worden ingenomen.

Warfarine

De effecten van Sprimeo op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

Inname van voedsel

Bij maaltijden met een hoog vetgehalte is aangetoond dat ze de opname van Sprimeo aanzienlijk verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Sprimeo was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere middelen die een directe werking

hebben op het RAAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAAS dient Sprimeo niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en ook niet bij vrouwen die van plan zijn zwanger te worden. Het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die middelen voorschrijven die een werking hebben op het RAAS moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd adviseren over het mogelijke risico van deze middelen tijdens de zwangerschap. Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling moet dus de behandeling met Sprimeo worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren in de moedermelk terechtkomt. Bij zogende ratten werd Sprimeo in de melk uitgescheiden. Het gebruik ervan wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of vermoeidheid af en toe kan optreden wanneer men met een antihypertensivum wordt behandeld. Sprimeo heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Sprimeo is beoordeeld bij meer dan 7.800 patiënten, waarvan er meer dan 2.300 langer dan 6 maanden werden behandeld en meer dan 1.200 langer dan 1 jaar. De incidentie van bijwerkingen toonde geen verband met geslacht, leeftijd, BMI ("body mass index"), ras of etnische afkomst. De behandeling met Sprimeo gaf een algemene incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar was met placebo tot 300 mg. Over het algemeen waren de bijwerkingen van lichte en voorbijgaande aard en slechts af en toe moest de behandeling worden stopgezet. De meest voorkomende bijwerking is diarree.

De bijwerkingen (Tabel 1) worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente eerst wordt vermeld, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1

Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid
Bloedvataandoeningen	
Soms:	Hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak:	Diarree
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties
Huid-en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Huiduitslag, “severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief toxische epidermale necrolyse (TEN) en orale mucosale reacties
Zelden:	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Vaak:	Artralgie
Nier-en urinewegaandoeningen	
Soms:	Acuut nierfalen, nierfunctiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Perifeer oedeem
Onderzoeken	
Vaak:	Hyperkaliëmie
Zelden:	Verlaagd hemoglobinegehalte, verlaagd hematocriet
Zelden:	Verhoogd creatininegehalte in het bloed

Tijdens de behandeling met aliskiren traden angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties op. Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren en met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevallen van angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Een aantal van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (ACE-remmers of ARBs).

Overgevoeligheidsreacties zijn ook gemeld tijdens post-marketing ervaring.

Indien bepaalde tekenen optreden die een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwellen van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Onderzoeken

In gecontroleerde klinische onderzoeken werden klinisch relevante wijzigingen in standaard laboratoriumparameters soms geassocieerd met de toediening van Primeo. In klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten had Primeo geen klinisch belangrijke effecten op totaal cholesterol, “high-density” lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), nuchtere triglyceriden, nuchtere glucose of urinezuur.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumeprocent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere middelen die een werking hebben op het renine-angiotensinesysteem, zoals ACE-remmers en ARBs.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

In postmarketing ervaring werden renale dysfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die risico liepen (zie rubriek 4.4). Er zijn ook meldingen van perifeer oedeem, stijging van het creatininegehalte in het bloed en “severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief toxische epidermale necrolyse (TEN) en orale mucosale reacties.

4.9 Overdosering

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij de mens. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van aliskiren. Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (< 2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Renineremmer, ATC-code: C09XA02

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere middelen met een remmende werking op het RAAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Hypertensie

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van Sprimeo in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Sprimeo is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van Sprimeo hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochloorthiazide – HCTZ) verlaagde Sprimeo 300 mg de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg, ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor

HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met Sprimeo toegevoegd aan het diureticum hydrochlorothiazide, de calciumkanaalblokker amlodipine, en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Sprimeo veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochlorothiazide. Bij patiënten die niet voldoende reageerden op 5 mg van de calciumkanaalblokker amlodipine had de toevoeging van 150 mg Sprimeo een bloeddrukverlagend effect dat vergelijkbaar was met een verhoging van de dosis amlodipine tot 10 mg, maar er was een lagere incidentie van oedeem (2,1% voor 150 mg aliskiren/5 mg amlodipine tegenover 11,2% voor 10 mg amlodipine).

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochlorothiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve oude (≥ 65 jaar) en zeer oude patiënten (30% ≥ 75 jaar) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Bij obese hypertensieve patiënten die niet voldoende reageerden op 25 mg HCTZ leidde een aanvullende behandeling met 300 mg Sprimeo tot een verdere bloeddrukdaling die vergelijkbaar was met een aanvullende behandeling met 300 mg irbesartan of 10 mg amlodipine.

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met Sprimeo werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op ($< 1\%$) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36 weken durende studie met 820 patiënten met ischemische linker ventrikel dysfunctie werd met aliskiren geen verandering van ventriculaire remodelering waargenomen, bepaald door het linker ventriculaire eindsystolisch volume in vergelijking met placebo dat boven op de basistherapie werd gegeven.

Het gecombineerde aantal van cardiovasculair overlijden, hospitalisatie voor hartfalen, terugkerende hartaanval, beroerte en reanimatie na plotselinge dood was gelijk in de aliskirengroep en de placebogroep. Daarnaast zag men bij patiënten die aliskiren kregen een significant hoger aantal met hyperkaliëmie, hypotensie, en nierfunctiestoornissen in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vervroegd stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. Vroegtijdige studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,09 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,97, 1,22, tweezijdig $p=0,17$). Daarboven werd een verhoogd aantal ernstige nevenwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo voor renale complicaties (4,7% versus 3,3%), hyperkaliëmie (36,9% versus 27,1%), hypotensie (18,4% versus 14,6%) en beroerte (2,7% versus 2,0%). Er was een verhoogde incidentie van niet-fatale beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie. Momenteel zijn gunstige effecten van Sprimeo op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit en doelorgaanbeschadiging niet bekend.

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de C_{max} met 85% en AUC met 70%. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Metabolisme en uitscheiding

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit/niet-lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Karakteristieken bij patiënten

Aliskiren is een effectieve antihypertensieve behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

De AUC is 50 % hoger bij bejaarden (> 65 jaar) dan bij jonge patiënten. Geslacht, gewicht en ras hebben geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van aliskiren.

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en C_{max} van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen

verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van Sprimeo niet vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Sprimeo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Gelijktijdig gebruik van Sprimeo met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van C_{max} van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd het carcinogene vermogen beoordeeld. Er werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecum adenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Ondanks het bekende irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken. De tests omvatten *in vitro* tests in bacteriële en zoogdiercellen en *in vivo* beoordelingen bij ratten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Farmacologische veiligheidsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Crospovidon
Magnesiumstearaat
Microkristallijn cellulose
Povidon

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Hypromellose
Macrogol
Talk
Zwart ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Titaandioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PA/aluminium/PVC – Alu blisterverpakkingen:

Verpakkingsgrootten met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 of 280 tabletten.

Verpakkingsgrootten met 84 (3x28), 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen.

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:

Verpakkingsgrootten met 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 of 280 tabletten.

Verpakkingsgrootten met 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen.

Verpakkingsgrootten met 56 en 98 (2x49) tabletten zijn geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/407/001-010

EU/1/07/407/021-030

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN

DE VERGUNNING

22.08.2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sprimeo 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lichtrode, biconvexe, ovaalvormige tablet, bedrukt met 'IU' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van Sprimeo is 150 mg eenmaal daags. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende is gecontroleerd, kan de dosis worden verhoogd tot 300 mg eenmaal daags.

Het antihypertensieve effect is voornamelijk binnen twee weken (85-90%) aanwezig na aanvang van de behandeling met 150 mg eenmaal daags.

Sprimeo kan alleen of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt met uitzondering van het gebruik in combinatie met angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers of angiotensinereceptorblokkers (ARBs) bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Sprimeo dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet samen te worden ingenomen met Sprimeo.

Gestoorde nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Sprimeo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Gelijktijdig gebruik van Sprimeo met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

Gestoorde leverfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

De aanbevolen startdosis van aliskiren voor oudere patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het

grootste deel van de oudere patiënten.

Kinderen (jonger dan 18 jaar)

Spriemo wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.

Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.

Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-gp remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bijv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstig congestief hartfalen (New York Heart Association [NYHA] functionele klasse III-IV).

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Spriemo worden gestopt.

Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, beroerte, hyperkaliëmie en veranderingen van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) werden gemeld bij verzwakte personen, vooral met de combinatie van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem door de combinatie van aliskiren met een angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) wordt daarom niet aanbevolen.

Het gebruik van aliskiren in combinatie met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

Angio-oedeem

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (angiotensineconverterend enzym remmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als angio-oedeem optreedt, moet onmiddellijk met Sprimeo worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de tekenen en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Bij patiënten met een aanzienlijke volume- en/of zoutdepletie (bv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) zou na de instelling van een behandeling met Sprimeo symptomatische hypotensie kunnen optreden. Deze aandoening moet worden gecorrigeerd voordat Sprimeo wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart.

Gestoorte nierfunctie

In klinische onderzoeken werd Sprimeo niet onderzocht bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ of 1,70 mg/dl bij vrouwen en ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ of 2,00 mg/dl bij mannen en/of een geschatte GFR < 30 ml/min/1,73 m²) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Sprimeo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, moet men voorzichtig zijn wanneer aliskiren wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die een verhoogd risico geven op nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bijv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACEs of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Tijdens de postmarketing ervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was reversibel na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Verhoogde kaliumspiegels in het serum werden waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen.

Nierarteriestenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Sprimeo bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriestenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Matige P-gp remmers

Het gelijktijdig toedienen van aliskiren 300 mg met ketoconazole 200 mg of verapamil 240 mg resulteerde in een verhoging van respectievelijk 76% of 97% van de aliskiren AUC. Daarom moet men voorzichtig zijn met de toediening van aliskiren met matige P-gp remmers zoals ketoconazole of verapamil (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol,

atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.

Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel metformine ($\downarrow 28\%$), amlodipine ($\uparrow 29\%$) of cimetidine ($\uparrow 19\%$) leidde tot een verandering van 20% tot 30% voor C_{\max} of AUC van Sprimeo. Wanneer Sprimeo met atorvastatine werd toegediend, steeg de steady-state AUC en C_{\max} van Sprimeo met 50%. Gelijktijdige toediening van Sprimeo had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van Sprimeo of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.

De biologische beschikbaarheid van digoxine en verapamil kan licht gedaald zijn door Sprimeo.

Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is in de biologische beschikbaarheid van Sprimeo. Inductoren van het P-gp (St. Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van Sprimeo kunnen verminderen.

CYP450 interacties

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450 iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van middelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450 enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450 isoenzymen worden verwacht. CYP3A4 remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens de gelijktijdige toediening van CYP3A4 remmers die ook P-gp remmen (zie P-glycoproteïne interacties hieronder).

P-glycoproteïne interacties

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste efflux systeem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies. Rifampicine, een P-gp inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinisch onderzoek. Andere inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) zouden de biologische beschikbaarheid van Sprimeo kunnen verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasma concentratieverhouding kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties aan de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

Sterke P-glycoproteïne (P-gp)-remmers

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de C_{\max} van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde personen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de C_{\max} van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Matige P-gp remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) met aliskiren (300 mg) resulteerde in verhoging van respectievelijk 76% of 97% van de aliskiren AUC. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed te worden verdragen in gecontroleerde klinische onderzoeken. Uit preklinische onderzoeken blijkt dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de galexcretie vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als

aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

P-gp substraten of zwakke remmers

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), steeg de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%.

Organisch anion-transporterende polypeptide (OATP)-remmers

Preklinisch onderzoek toont aan dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interacties met pompelmoessap/grapefruitsap).

Furosemide

Wanneer aliskiren gelijktijdig met furosemide werd toegediend, daalden de AUC en C_{max} van furosemide met respectievelijk 28% en 49%. Het wordt daarom aanbevolen om de effecten te controleren wanneer een behandeling met furosemide wordt ingesteld of aangepast om een mogelijk gebruik van een te kleine hoeveelheid te vermijden tijdens klinische situaties van volumeoverbelasting.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs)

Zoals met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken kunnen NSAID's het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kan aliskiren indien samen toegediend met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van aliskiren met NSAID's met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Geneesmiddelen die invloed hebben op de kaliumspiegels

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAIDs of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in het serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

Pompelmoessap/grapefruitsap

Toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de C_{max} van aliskiren. Gelijktijdige toediening met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door pompelmoessap/grapefruitsap in het gastrointestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient pompelmoessap/grapefruitsap niet samen met Sprimeo te worden ingenomen.

Warfarine

De effecten van Sprimeo op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

Inname van voedsel

Bij maaltijden met een hoog vetgehalte is aangetoond dat ze de opname van Sprimeo aanzienlijk verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Sprimeo was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere middelen die een directe werking hebben op het RAAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAAS dient Sprimeo niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en ook niet bij vrouwen die van plan zijn zwanger te worden. Het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die middelen voorschrijven die een werking hebben op het RAAS moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd adviseren over het mogelijke risico van deze middelen tijdens de zwangerschap. Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling moet dus de behandeling met Sprimeo worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren in de moedermelk terechtkomt. Bij zogende ratten werd Sprimeo in de melk uitgescheiden. Het gebruik ervan wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of vermoeidheid af en toe kan optreden wanneer men met een antihypertensivum wordt behandeld. Sprimeo heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Sprimeo is beoordeeld bij meer dan 7.800 patiënten, waarvan er meer dan 2.300 langer dan 6 maanden werden behandeld en meer dan 1.200 langer dan 1 jaar. De incidentie van bijwerkingen toonde geen verband met geslacht, leeftijd, BMI ("body mass index"), ras of etnische afkomst. De behandeling met Sprimeo gaf een algemene incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar was met placebo tot 300 mg. Over het algemeen waren de bijwerkingen van lichte en voorbijgaande aard en slechts af en toe moest de behandeling worden stopgezet. De meest voorkomende bijwerking is diarree.

De bijwerkingen (Tabel 1) worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente eerst wordt vermeld, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

In postmarketing ervaring werden renale dysfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die risico liepen (zie rubriek 4.4). Er zijn ook meldingen van perifeer oedeem, stijging van het creatininegehalte in het bloed en “severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief toxische epidermale necrolyse (TEN) en orale mucosale reacties.

4.9 Overdosering

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij de mens. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van aliskiren. Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (< 2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Renineremmer, ATC-code: C09XA02

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere middelen met een remmende werking op het RAAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Hypertensie

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van Sprimeo in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Sprimeo is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van Sprimeo hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochloorthiazide – HCTZ) verlaagde Sprimeo 300 mg

de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg, ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met Sprimeo toegevoegd aan het diureticum hydrochlorothiazide, de calciumkanaalblokker amlodipine, en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Sprimeo veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochlorothiazide. Bij patiënten die niet voldoende reageerden op 5 mg van de calciumkanaalblokker amlodipine had de toevoeging van 150 mg Sprimeo een bloeddrukverlagend effect dat vergelijkbaar was met een verhoging van de dosis amlodipine tot 10 mg, maar er was een lagere incidentie van oedeem (2,1% voor 150 mg aliskiren/5 mg amlodipine tegenover 11,2% voor 10 mg amlodipine).

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochlorothiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve oude (≥ 65 jaar) en zeer oude patiënten (30% ≥ 75 jaar) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Bij obese hypertensieve patiënten die niet voldoende reageerden op 25 mg HCTZ leidde een aanvullende behandeling met 300 mg Sprimeo tot een verdere bloeddrukdaling die vergelijkbaar was met een aanvullende behandeling met 300 mg irbesartan of 10 mg amlodipine.

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met Sprimeo werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op ($< 1\%$) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36 weken durende studie met 820 patiënten met ischemische linker ventrikel dysfunctie werd met aliskiren geen verandering van ventriculaire remodelering waargenomen, bepaald door het linker ventriculaire eindsystolisch volume in vergelijking met placebo dat boven op de basistherapie werd gegeven.

Het gecombineerde aantal van cardiovasculair overlijden, hospitalisatie voor hartfalen, terugkerende hartaanval, beroerte en reanimatie na plotselinge dood was gelijk in de aliskirengroep en de placebogroep. Daarnaast zag men bij patiënten die aliskiren kregen een significant hoger aantal met hyperkaliëmie, hypotensie, en nierfunctiestoornissen in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vervroegd stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. Vroegtijdige studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,09 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,97, 1,22, tweezijdig $p=0,17$). Daarboven werd een verhoogd aantal ernstige nevenwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo voor renale complicaties (4,7% versus 3,3%), hyperkaliëmie (36,9% versus 27,1%), hypotensie (18,4% versus 14,6%) en beroerte (2,7% versus 2,0%). Er was een verhoogde incidentie van niet-fatale beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie. Momenteel zijn gunstige effecten van Sprimeo op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit en doelorgaanbeschadiging niet bekend.

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de C_{max} met 85% en AUC met 70%. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Metabolisme en uitscheiding

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit/niet-lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Karakteristieken bij patiënten

Aliskiren is een effectieve antihypertensieve behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

De AUC is 50 % hoger bij bejaarden (> 65 jaar) dan bij jonge patiënten. Geslacht, gewicht en ras hebben geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van aliskiren.

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en C_{max} van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van

een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van Sprimeo niet vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Sprimeo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Gelijktijdig gebruik van Sprimeo met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van C_{max} van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd het carcinogene vermogen beoordeeld. Er werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecum adenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Ondanks het bekende irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken. De tests omvatten *in vitro* tests in bacteriële en zoogdiercellen en *in vivo* beoordelingen bij ratten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Farmacologische veiligheidsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Crospovidon
Magnesiumstearaat
Microkristallijn cellulose

Povidon
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Hypromellose
Macrogol
Talk
Zwart ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Titaandioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PA/aluminium/PVC – Alu blisterverpakkingen:

Verpakkingsgrootten met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 of 280 tabletten.

Verpakkingsgrootten met 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen.

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:

Verpakkingsgrootten met 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 of 280 tabletten.

Verpakkingsgrootten met 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen.

Verpakkingsgrootten met 56 en 98 (2x49) tabletten zijn geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

22.08.2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1. van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder stelt zich verplicht om het geneesmiddelenbewakingssysteem uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan en zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2 van de handelsvergunning en in enige daaropvolgende, door het Cimt  voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van het CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend

- wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie;
 - binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt;
 - op verzoek van het Europees Geneesmiddelen Bureau.
- **VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **VERPLICHTING VOOR DE UITVOERING VAN VOORWAARDEN NA TOEKENNING VAN DE VERGUNNING**

De vergunninghouder zal aan de volgende voorwaarden moeten voldoen binnen de vastgestelde periode:

Omschrijving	Vervaldatum/ deadline
--------------	--------------------------

De vergunninghouder moet de finale resultaten en het studierapport voor de actieve behandelingsfase van de ALTITUDE studie indienen wanneer deze beschikbaar zijn.	31 juli 2012
De vergunninghouder moet een aangepast risk management plan (RMP) indienen dat nauwkeurig alle veiligheidsproblemen, de geneesmiddelenbewakingsactiviteiten en de interventies beschrijft, ontwikkeld om de risico's te identificeren, te beschrijven, te voorkomen of te minimaliseren.	Binnen een maand na de beslissing van de commissie

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sprimeo 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sprimeo 150 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PCTFE/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sprimeo 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/407/021	14 filmomhulde tabletten
EU/1/07/407/022	28 filmomhulde tabletten
EU/1/07/407/023	30 filmomhulde tabletten
EU/1/07/407/024	50 filmomhulde tabletten
EU/1/07/407/025	56 filmomhulde tabletten
EU/1/07/407/026	56 filmomhulde tabletten (geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking)
EU/1/07/407/027	90 filmomhulde tabletten
EU/1/07/407/028	98 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sprimeo 150 mg

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING
BLISTERVERPAKKING (KALENDER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primeo 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primeo 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
28 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 28 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sprimeo 150 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primeo 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

84 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 28 tabletten bevatten.
98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Primeo 150 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PCTFE/PVC BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primeo 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/407/029	98 filmomhulde tabletten (2x49) (geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking)
EU/1/07/407/030	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sprimeo 150 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (MET BLAUW KADER) MET PCTFE/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primeo 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/407/029	98 filmomhulde tabletten (2x49) (geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking)
EU/1/07/407/030	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sprimeo 150 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sprimeo 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sprimeo 300 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PCTFE/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sprimeo 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/407/031	14 filmomhulde tabletten
EU/1/07/407/032	28 filmomhulde tabletten
EU/1/07/407/033	30 filmomhulde tabletten
EU/1/07/407/034	50 filmomhulde tabletten
EU/1/07/407/035	56 filmomhulde tabletten
EU/1/07/407/036	56 filmomhulde tabletten (geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking)
EU/1/07/407/037	90 filmomhulde tabletten
EU/1/07/407/038	98 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sprimeo 300 mg

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING
BLISTERVERPAKKING (KALENDER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primeo 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sprimeo 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
28 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 28 tabletten bevatten.
30 filmomhulde tabletten
Onderdeel van multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 30 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo 300 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET
PA/ALU/PVC/BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primeo 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

84 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 28 tabletten bevatten.
90 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 30 tabletten bevatten.
98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Sprimeo 300 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PCTFE/PVC BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primeo 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/407/039	98 filmomhulde tabletten (2x49) (geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking)
EU/1/07/407/040	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sprimeo 300 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (MET BLAUW KADER) MET PCTFE/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primeo 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/407/039	98 filmomhulde tabletten (2x49) (geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking)
EU/1/07/407/040	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sprimeo 300 mg

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Primeo 150 mg filmomhulde tabletten

Aliskiren

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u extra voorzichtig zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Primeo behoort tot een nieuwe geneesmiddelenklasse die renineremmers wordt genoemd. Primeo helpt een hoge bloeddruk te verlagen. Renineremmers verminderen het gehalte van angiotensine II dat het lichaam kan produceren. Angiotensine II leidt ertoe dat de bloedvaten vernauwen, waardoor de bloeddruk stijgt. Door een vermindering van het gehalte van angiotensine II kunnen de bloedvaten ontspannen waardoor de bloeddruk daalt.

Een hoge bloeddruk vormt een hogere belasting voor het hart en de slagaders. Als dit lange tijd aanhoudt, kan dit de bloedvaten van de hersenen, het hart en de nieren beschadigen en kan dit leiden tot een beroerte, hartfalen, hartaanval of nierfalen. Een daling van de bloeddruk tot een normale waarde vermindert het risico op de ontwikkeling van deze aandoeningen.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6. Als u denkt dat u mogelijk allergisch bent, vraag dan uw arts om advies. als u de volgende vormen van angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, de handen en voeten, ogen, lippen en/of tong):
 - angio-oedeem wanneer u aliskiren inneemt.
 - erfelijk angio-oedeem.
 - angio-oedeem zonder enige bekende oorzaak.
- tijdens de laatste 6 maanden van de zwangerschap of als u borstvoeding geeft, zie rubriek Zwangerschap en borstvoeding.
- als u ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt bij transplantatie om orgaanafstoting te voorkomen of voor andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis) itraconazol (een geneesmiddel om schimmelinfecties te behandelen of kinidine (een geneesmiddel om het hartritme te verbeteren) gebruikt.
- als u diabetes mellitus heeft of een gestoorde nierfunctie en u behandeld wordt met één van de

volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:

- een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz.
- of
- een “angiotensine 2 receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- als u plaspillen (diuretica) gebruikt.
- als u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz.
 - of
 - een “angiotensine 2 receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- als u een gestoorde nierfunctie heeft zal uw arts zorgvuldig overwegen of Sprimeo geschikt is voor u en zal hij u zorgvuldig willen controleren.
- als u angio-oedeem heeft (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong). Als dit gebeurt, stop dan de inname van Sprimeo en neem contact op met uw arts.

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts voordat u Sprimeo inneemt.

Het gebruik van Sprimeo bij kinderen en adolescenten wordt niet aanbevolen.

De gebruikelijke dosis van Sprimeo voor patiënten die 65 jaar zijn of ouder is 150 mg.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Sprimeo nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet wijzigen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen:

- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen. Dit zijn kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen.
- furosemide, een plaspil.
- één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz.
 - of
 - een “angiotensine 2 receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- ketoconazol, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om schimmelinfecties te behandelen.
- verapamil, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme te verbeteren of om angina pectoris te behandelen.
- bepaalde pijnstillers die niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) worden

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U moet Sprimeo eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet Sprimeo niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem Sprimeo niet in als u zwanger bent. Het is belangrijk dat u onmiddellijk uw arts raadpleegt als u denkt dat u zwanger bent of van plan bent om zwanger te worden. Geef geen borstvoeding als u Sprimeo inneemt.

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is mogelijk dat u zich duizelig voelt. Dit kan uw concentratievermogen beïnvloeden. Voordat u een voertuig bestuurt, machines gebruikt of andere activiteiten uitoefent die concentratie vereisen, moet u ervoor zorgen dat u weet hoe u op de effecten van Sprimeo reageert.

3. HOE NEEMT U DIT MIDDEL IN?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Personen met een hoge bloeddruk merken vaak niet de tekenen van het probleem. Velen voelen zich vrij normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

De gebruikelijke aanvangsdosis is één tablet van 150 mg eenmaal daags.

Afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert, is het mogelijk dat uw arts u een hogere dosis van één tablet van 300 mg per dag voorschrijft. Uw arts kan Sprimeo samen met andere geneesmiddelen voorschrijven die gebruikt worden om een hoge bloeddruk te behandelen.

Toedieningswijze

Het wordt aanbevolen dat u de tabletten met water inneemt. U moet Sprimeo eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet Sprimeo niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk teveel Sprimeo tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een dosis Sprimeo in te nemen, neem die dan in zodra u eraan denkt en neem vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Sprimeo bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Het is mogelijk dat u moet stoppen met de inname van Sprimeo.

Vaak (treft minder dan 1 op 10 patiënten): Diarree, gewrichtspijn (artralgie), hoge kaliumspiegel in het bloed, duizeligheid.

Soms (treft minder dan 1 op 100 patiënten): Huiduitslag (dit kan ook een verschijnsel zijn van allergische reacties of angio-oedeem – zie “Zelden” voorkomende bijwerkingen hieronder), nieraandoeningen inclusief acuut nierfalen (sterk verminderde urineproductie), gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem), ernstige huidreacties (toxische epidermale necrolyse en/of mondslijmvlies reacties – rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferen van de huid, koorts), lage bloeddruk.

Zelden (treft minder dan 1 op 1.000 gebruikers): Allergische reacties (overgevoeligheid) en angio-oedeem (met klachten zoals problemen om te ademen, te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid), stijging van het

creatininegehalte in het bloed.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Het werkzame stof in dit middel is aliskiren (als hemifumaraat) 150 mg.
- De andere stoffen in dit middel zijn crospovidon, hypromellose, magnesiumstearaat, macrogol, microkristallijne cellulose, povidon, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, talk, titaandioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Sprimeo eruit en hoeveel zit er in een verpakking

Sprimeo 150 mg filmomhulde tabletten is een lichtroze, biconvexe, ronde tablet met 'IL' aan de ene zijde en 'NVR' aan de andere zijde.

Sprimeo is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 of 280 tabletten. Verpakkingen met 84 (3x28), 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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.

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

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

Lietuva

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

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

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Primeo 300 mg filmomhulde tabletten Aliskiren

Lees goed de hele bijsluiters voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiters. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiters staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiters

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u extra voorzichtig zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

behoort tot een nieuwe geneesmiddelenklasse die renineremmers wordt genoemd. Primeo helpt een hoge bloeddruk te verlagen. Renineremmers verminderen het gehalte van angiotensine II dat het lichaam kan produceren. Angiotensine II leidt ertoe dat de bloedvaten vernauwen, waardoor de bloeddruk stijgt. Door een vermindering van het gehalte van angiotensine II kunnen de bloedvaten ontspannen waardoor de bloeddruk daalt.

Een hoge bloeddruk vormt een hogere belasting voor het hart en de slagaders. Als dit lange tijd aanhoudt, kan dit de bloedvaten van de hersenen, het hart en de nieren beschadigen en kan dit leiden tot een beroerte, hartfalen, hartaanval of nierfalen. Een daling van de bloeddruk tot een normale waarde vermindert het risico op de ontwikkeling van deze aandoeningen.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6. Als u denkt dat u mogelijk allergisch bent, vraag dan uw arts om advies.
- als u de volgende vormen van angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, de handen en voeten, ogen, lippen en/of tong):
 - angio-oedeem wanneer u aliskiren inneemt.
 - erfelijk angio-oedeem.
 - angio-oedeem zonder enige bekende oorzaak.
- tijdens de laatste 6 maanden van de zwangerschap of als u borstvoeding geeft, zie rubriek Zwangerschap en borstvoeding.
- als u ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt bij transplantatie om orgaanafstoting te voorkomen of voor andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis), itraconazol (een geneesmiddel om schimmelinfecties te behandelen) of kinidine (een geneesmiddel om het hartritme te verbeteren) gebruikt.

- als u diabetes mellitus heeft of een gestoorde nierfunctie en u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz.
 - of
 - een “angiotensine 2 receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.

Wanneer moet u voorzichtig zijn met dit middel?

- als u plaspillen (diuretica) gebruikt.
- als u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz.
 - of
 - een “angiotensine 2 receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- als u een gestoorde nierfunctie heeft zal uw arts zorgvuldig overwegen of Sprimeo geschikt is voor u en zal hij u zorgvuldig willen controleren.
- als u angio-oedeem heeft (moeilijkheden om te ademen of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong). Als dit gebeurt, stop dan de inname van Sprimeo en neem contact op met uw arts.

Als een van deze waarschuwingen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts voordat u Sprimeo inneemt.

Het gebruik van Sprimeo bij kinderen en adolescenten wordt niet aanbevolen.

De gebruikelijke dosis van Sprimeo voor patiënten die 65 jaar zijn of ouder is 150 mg.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Sprimeo nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet wijzigen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen:

- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen. Dit zijn kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen.
- furosemide, een plaspil.
- één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz.
 - of
 - een “angiotensine 2 receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- ketoconazol, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om schimmelinfecties te behandelen.
- verapamil, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme te verbeteren of om angina pectoris te behandelen.
- bepaalde pijnstillers die niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) worden genoemd.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U moet Sprimeo eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet Sprimeo niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem Sprimeo niet in als u zwanger bent. Het is belangrijk dat u onmiddellijk uw arts raadpleegt als u denkt dat u zwanger bent of van plan bent om zwanger te worden. Geef geen borstvoeding als u Sprimeo inneemt.

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of

apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is mogelijk dat u zich duizelig voelt. Dit kan uw concentratievermogen beïnvloeden. Voordat u een voertuig bestuurt, machines gebruikt of andere activiteiten uitoefent die concentratie vereisen, moet u ervoor zorgen dat u weet hoe u op de effecten van Sprimeo reageert.

3. HOE NEEMT U DIT MIDDEL IN?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Personen met een hoge bloeddruk merken vaak niet de tekenen van het probleem. Velen voelen zich vrij normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

De gebruikelijke aanvangsdosis is één tablet van 150 mg eenmaal daags.

Afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert, is het mogelijk dat uw arts u een hogere dosis van één tablet van 300 mg per dag voorschrijft. Uw arts kan Sprimeo samen met andere geneesmiddelen voorschrijven die gebruikt worden om een hoge bloeddruk te behandelen.

Toedieningswijze

Het wordt aanbevolen dat u de tabletten met water inneemt. U moet Sprimeo eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet Sprimeo niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk teveel Sprimeo tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een dosis Sprimeo in te nemen, neem die dan in zodra u eraan denkt en neem vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddelen kan Sprimeo bijwerkingen al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Het is mogelijk dat u moet stoppen met de inname van Sprimeo.

Vaak (treft minder dan 1 op 10 patiënten): Diarree, gewrichtspijn (artralgie), hoge kaliumspiegel in het bloed, duizeligheid.

Soms (treft minder dan 1 op 100 patiënten): Huiduitslag (dit kan ook een verschijnsel zijn van allergische reacties of angio-oedeem – zie “Zelden” voorkomende bijwerkingen hieronder), nieraandoeningen inclusief acuut nierfalen (sterk verminderde urineproductie), gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem), ernstige huidreacties (toxische epidermale necrolyse en/of mondslijmvlies reacties – rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferen van de huid, koorts), lage bloeddruk.

Zelden (treft minder dan 1 op 1.000 patiënten): Allergische reacties (overgevoeligheid) en angio-oedeem (met klachten zoals problemen om te ademen, te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid), stijging van het creatininegehalte in het bloed.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is aliskiren (als hemifumaraat) 300 mg.
- De andere stoffen in dit middel zijn crospovidon, hypromellose, magnesiumstearaat, macrogol, microkristallijne cellulose, povidon, colloïdaal waterrij siliciumdioxide, talk, titaandioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Sprimeo er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Sprimeo 300 mg filmomhulde tabletten is een lichtrode, biconvexe, ovaalvormige tablett met 'IU' aan de ene zijde en 'NVR' aan de andere zijde.

Sprimeo is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 of 280 tabletten. Verpakkingen met 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Magyarország

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ.: +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. Δημητριάδης και
Παπαέλληνας Λτδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 7 887 070

Lietuva

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

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 4388

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

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd