

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sprimeo 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido cor-de-rosa claro, biconvexo, redondo, com impressão “IL” numa face e “NVR” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Sprimeo é de 150 mg uma vez por dia. Em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada, a dose pode ser aumentada até 300 mg uma vez por dia.

O efeito anti-hipertensivo substancial ocorre 2 semanas (85-90%) após o início da terapêutica com 150 mg uma vez por dia.

Sprimeo pode ser administrado isoladamente ou em associação com outros agentes anti-hipertensores, com excepção do uso em associação com Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARA) em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Sprimeo deve ser tomado, com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Sprimeo não deve ser tomado com sumo de toranja.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). Sprimeo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²). O uso concomitante de Sprimeo com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.3).

Afecção hepática

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com afecção hepática ligeira a grave (ver secção 5.2).

Idosos (mais de 65 anos)

A dose inicial recomendada de aliscireno em doentes idosos é de 150 mg. Não se observa uma redução adicional clinicamente significativa da pressão arterial pelo aumento da dose para 300 mg na maioria dos doentes idosos.

Doentes pediátricos (menos de 18 anos)

Sprimeo não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à ausência de dados de segurança e eficácia (ver secção 5.2).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

História de angioedema com aliscireno.

Angioedema hereditário ou idiopático.

Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).

O uso concomitante de aliscireno com ciclosporina e itraconazol, dois inibidores muito potentes da glicoproteína-P (gp-P), e outros inibidores potentes da gp-P (p. ex. quinidina), é contra-indicado (ver secção 4.5).

O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O aliscireno deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave (New York Heart Association [NYHA] classes funcionais III-IV).

Em caso de diarreia grave e persistente, deve interromper-se a terapêutica com Sprimeo.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Foi notificada hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercaliemia e alterações da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos susceptíveis, especialmente em associação com medicamentos que afectam este sistema (ver secção 5.1). Consequentemente, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da associação de aliscireno com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de um antagonista dos receptores da angiotensina II (ARA) não é recomendado.

O uso de aliscireno em associação com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.3).

Angioedema

Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, foram notificados angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) em doentes tratados com aliscireno.

Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina) (ver secção 4.8).

Doentes com antecedentes de angioedema podem ter um risco aumentado de angioedema durante o tratamento com aliscireno (ver secções 4.3 e 4.8). A prescrição de aliscireno a doentes com

antecedentes de angioedema deve ser feita com precaução e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento (ver secção 4.8), especialmente no início do tratamento.

Se ocorrer angioedema, a terapêutica com Sprimeo deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciada terapêutica adequada e monitorização até à resolução total e permanente dos sinais e dos sintomas. Se a língua, a glote ou a laringe tiverem sido afectadas deve ser administrada adrenalina. Além disso, devem ser tomadas medidas para manter as vias respiratórias desobstruídas.

Doentes com depleção de sódio e/ou volume

Nos doentes com depleção grave de sódio e/ou de volume (p. ex., os doentes tratados com doses elevadas de diuréticos) pode ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com Sprimeo. Este problema deve ser corrigido antes de iniciar o tratamento com Sprimeo, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada.

Compromisso renal

Sprimeo não foi investigado em ensaios clínicos com doentes hipertensos com compromisso renal grave (creatinina sérica $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ou $1,70 \text{ mg/dl}$ nas mulheres, e $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ou $2,00 \text{ mg/dl}$ nos homens, e/ou TFG estimada $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), história de diálise, síndrome nefrítico ou hipertensão renovascular. Sprimeo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, deve ter-se precaução quando o aliscireno é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (p. ex.: devido a hemorragia, diarreia grave prolongada, vómitos prolongados, etc.) doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes de risco a tomar aliscireno durante a experiência pós-comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Foram observados aumentos de potássio sérico com aliscireno durante a experiência pós-comercialização e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com acção no SRAA ou por fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINE). De acordo com a prática médica padrão, se a co-administração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos electrólitos séricos.

Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados clínicos controlados sobre a utilização de Sprimeo em doentes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou com estenose em caso de rim único. No entanto, tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, existe um risco acrescido de insuficiência renal, incluindo insuficiência renal aguda quando doentes com estenose da artéria renal são tratados com aliscireno. Assim, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer insuficiência renal o tratamento deve ser interrompido.

Inibidores moderados da gp-P

A co-administração de aliscireno 300 mg com cetoconazol 200 mg ou verapamilo 240 mg resultou num aumento de 76% ou 97% na AUC do aliscireno, respectivamente. Assim, recomenda-se precaução ao administrar aliscireno com inibidores moderados da gp-P tais como o cetoconazol ou verapamilo (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Substâncias que foram investigadas em estudos clínicos de farmacocinética incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, mononitrato-5-isossorbido, e hidroclorotiazida. Não foram identificadas interações.

A co-administração de aliscireno quer com metformina (\downarrow 28%), amlodipina (\uparrow 29%) quer com cimetidina (\uparrow 19%) resultou numa variação da C_{\max} ou AUC de Sprimeo entre 20% e 30%. Quando administrado com atorvastatina, o estado estacionário da AUC de Sprimeo e a C_{\max} aumentaram em 50%. A co-administração de Sprimeo não teve impacto significativo sobre a farmacocinética da atorvastatina, metformina ou amlodipina. Consequentemente, não é necessário ajuste de dose de Sprimeo ou destes medicamentos co-administrados.

A biodisponibilidade da digoxina e de verapamilo pode ser ligeiramente reduzida por Sprimeo.

Em estudos com animais, demonstrou-se que a glicoproteína-P (gp-P) é um determinante principal da biodisponibilidade de Sprimeo. Desta forma, indutores de gp-P (hipericão, rifampicina) podem diminuir a biodisponibilidade de Sprimeo.

Interações com o CYP450

O aliscireno não inibe as isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). O aliscireno não induz a CYP3A4. Assim não se espera que o aliscireno afecte a exposição sistémica de substâncias que inibam, induzam ou sejam metabolizadas por estas enzimas. O aliscireno é pouco metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Assim, não são de esperar interações devidas a inibição ou indução das isoenzimas do citocromo CYP450. No entanto, os inibidores CYP3A4 também afectam frequentemente a gp-P. Pode portanto esperar-se um aumento da exposição ao aliscireno durante a co-administração de inibidores CYP3A4 que também inibem a gp-P (ver abaixo interações com a glicoproteína-P).

Interações com a glicoproteína-P

Identificou-se MDR1/ Mdr1a/1b (gp-P) como sendo o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno nos estudos pré-clínicos. Num ensaio clínico, a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente 50%. Outros indutores da gp-P (hipericão) podem diminuir a biodisponibilidade de Sprimeo. Apesar de não ter sido estudado para o aliscireno, sabe-se que a gp-P também controla a absorção pelos tecidos de uma variedade de substratos e inibidores da gp-P e pode aumentar as razões de concentração dos tecidos para o plasma. Assim, os inibidores da gp-P podem aumentar os níveis nos tecidos mais do que no plasma. O potencial para interações medicamentosas no ponto de absorção de gp-P irá depender do grau de inibição deste transportador.

Inibidores potentes da gp-P

Um estudo de interação medicamentosa com administração única em indivíduos saudáveis demonstrou que a ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta a C_{\max} de 75 mg de aliscireno aproximadamente 2,5 vezes e a AUC aproximadamente 5 vezes. O aumento pode ser maior com doses superiores de aliscireno. Em indivíduos saudáveis, o itraconazol (100 mg) aumenta a AUC e a C_{\max} de aliscireno (150 mg) 6,5 vezes e 5,8 vezes, respectivamente. Assim, o uso concomitante de aliscireno e inibidores potentes da gp-P é contra-indicado (ver secção 4.3).

Inibidores moderados da gp-P

A co-administração de cetoconazol (200 mg) ou verapamilo (240 mg) com aliscireno (300 mg) resultou no aumento de 76% ou 97% na AUC de aliscireno, respectivamente. Espera-se que a variação dos níveis plasmáticos de aliscireno na presença de cetoconazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a co-administração de aliscireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve

ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetoconazol, verapamilo ou outros inibidores moderados da gp-P (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

Substratos da gp-P ou inibidores fracos

Não se observaram interações relevantes com atenolol, digoxina, amlodipina ou cimetidina. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a AUC e C_{max} na fase estacionária de aliscireno (300 mg) aumentaram em 50%.

Inibidores do polipeptídeo de transporte do anião orgânico (OAPT)

Estudos pré-clínicos indicam que o aliscireno pode ser um substrato de polipeptídeo de transporte do anião orgânico. Assim, existe potencial de interações entre inibidores de OAPT e aliscireno quando administrados concomitantemente (ver interação com sumo de toranja).

Furosemida

Quando o aliscireno foi administrado com furosemida, a AUC e a C_{max} da furosemida foram reduzidas em 28% e 49%, respectivamente. É portanto recomendável que os efeitos sejam monitorizados quando se inicia ou se ajusta a terapêutica com furosemida, para evitar a possível subutilização em situações clínicas de sobrecarga de volume.

Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, os AINEs podem reduzir o efeito anti-hipertensor do aliscireno. Em alguns doentes com compromisso da função renal (doentes desidratados ou doentes idosos), o aliscireno administrado simultaneamente com os AINEs pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Assim, a associação de aliscireno com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

Medicamentos que afectam os níveis de potássio sérico

O uso concomitante de outros agentes que afectam o SRAA, de AINE ou de agentes que aumentam os níveis de potássio sérico (p. ex.: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a co-medicação com um agente que afecte o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal ($TFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Sumo de toranja

A administração de sumo de toranja com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e C_{max} de aliscireno. A co-administração com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 61% na AUC de aliscireno e a co-administração com aliscireno 300 mg resultou num decréscimo de 38% na AUC de aliscireno. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que o sumo de toranja tem na inibição da captação de aliscireno, no tracto gastrointestinal, devido a inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico. Deste modo, devido ao risco de insuficiência terapêutica o sumo de toranja não deve ser tomado com Sprimeo.

Varfarina

Os efeitos de Sprimeo sobre a farmacocinética da varfarina não foram avaliados.

Ingestão de alimentos

Refeições com elevado teor de gordura demonstraram reduzir substancialmente a absorção de Sprimeo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Sprimeo em mulheres grávidas. O aliscireno não foi teratogénico em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Outras substâncias com acção directa sobre o SRAA estiveram, no entanto, associadas a malformações fetais graves e nados-mortos. Tal como para qualquer outro medicamento que actue directamente no SRAA, Sprimeo não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que planeiem engravidar e é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3). Os profissionais de saúde que prescrevem quaisquer agentes com acção sobre o SRAA devem aconselhar as mulheres com potencial de engravidar sobre o risco potencial destes agentes durante a gravidez. Desta forma, se for detectada gravidez durante a terapêutica, Sprimeo deve ser interrompido.

Amamentação

Desconhece-se se o aliscireno é excretado no leite materno. Sprimeo foi excretado no leite de ratos lactantes. A sua utilização não é portanto recomendada em mulheres a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, sob o efeito de terapêutica anti-hipertensiva podem, ocasionalmente, ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração. Os efeitos de Sprimeo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de Sprimeo foi avaliada em mais de 7.800 doentes, incluindo 2.300 tratados durante mais de 6 meses, e mais de 1.200 durante mais de 1 ano. A incidência de reacções adversas não demonstrou estar relacionada com o sexo, a idade, o índice de massa corporal, a raça ou a etnia. O tratamento com Sprimeo resultou numa incidência global de reacções adversas semelhante à do placebo até 300 mg. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira e transitória e apenas raramente foi necessária interrupção do tratamento. A reacção adversa mais comum foi diarreia.

As reacções adversas medicamentosas (Quadro 1) são apresentadas por ordem decrescente de frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 1

Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	Tonturas
Vasculopatias	
Pouco frequentes:	Hipotensão
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Diarreia
Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Reacções de hipersensibilidade
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Erupção cutânea, reacções adversas cutâneas graves (RACG) incluindo necrólise epidérmica tóxica (NEP) e reacções da mucosa oral
Raros:	Angioedema
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes:	Artralgia
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes:	Insuficiência renal aguda, compromisso renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes:	Hipercaliemia
Raros:	Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito
Raros:	Aumento dos níveis de creatinina no sangue

Observou-se angioedema e reacções de hipersensibilidade durante a terapêutica com aliscireno. Em ensaios clínicos controlados, o angioedema e as reacções de hipersensibilidade ocorreram raramente durante a terapêutica com aliscireno com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou comparadores.

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) durante a experiência pós-comercialização. Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da ECA ou ARA).

Reacções de hipersensibilidade foram também notificadas na experiência após comercialização.

Na eventualidade de quaisquer sinais sugestivos de uma reacção de hipersensibilidade/angioedema (em particular dificuldade em respirar ou engolir, erupção cutânea, prurido, urticária ou edema da face, extremidades, olhos, lábios e/ou língua, tonturas) os doentes devem interromper o tratamento e contactar o médico (ver secção 4.4).

Foi comunicada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reacção de hipersensibilidade.

Resultados laboratoriais

Em ensaios clínicos controlados, a administração de Sprimeo raramente esteve associada a alterações dos parâmetros laboratoriais normais. Em ensaios clínicos com doentes hipertensos, Sprimeo não teve efeitos clinicamente importantes no colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos em jejum, glucose em jejum ou ácido úrico.

Hemoglobina e hematócrito: observaram-se reduções ligeiras da hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/l e 0,16% de volume, respectivamente). Nenhum

doente interrompeu a terapêutica devido a anemia. Este efeito é também observado com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, tais como IECA e ARA.

Potássio sérico: foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com acção sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a co-administração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos electrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Durante a experiência pós-comercialização, foi notificada disfunção renal e casos de insuficiência renal aguda em doentes de risco (ver secção 4.4). Foram também notificados casos de edema periférico, aumento de creatinina no sangue e reacções adversas cutâneas graves (RACG) incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET) e reacções da mucosa oral.

4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis relacionados com sobredosagem em humanos são limitados. As manifestações mais prováveis de sobredosagem seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensivo do aliscireno. Se ocorrer hipotensão sintomática deve iniciar-se terapêutica de suporte.

Num estudo efectuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (< 2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de sobre-exposição a aliscireno.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da renina, código ATC: C09XA02

O aliscireno é um inibidor directo, activo por via oral, não-péptido, potente e selectivo da renina humana.

Ao inibir a enzima renina, o aliscireno inibe o SRAA no ponto de activação, bloqueando a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Enquanto outros agentes com acção sobre o SRAA (IECA e antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II)) originam um aumento compensatório da actividade da renina plasmática (ARP), a terapêutica com aliscireno reduz a ARP em doentes hipertensos entre 50 a 80%. Reduções semelhantes foram observadas quando o aliscireno foi associado a outros agentes anti-hipertensivos. Actualmente desconhecem-se as implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP.

Hipertensão

Em doentes hipertensos, a administração única diária de Sprimeo nas doses de 150 mg e de 300 mg, produziu reduções relacionadas com a dose, tanto na pressão sistólica como na pressão diastólica, que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas (mantendo o benefício na madrugada), com uma relação vale-pico média para resposta diastólica até 98%, para a dose de 300 mg. 85 a 90% do efeito máximo na redução da pressão arterial foi observado após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante um tratamento prolongado e independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. Sprimeo foi estudado em 1.864 doentes com idade igual ou superior a 65 anos, e em 426 doentes com 75 anos de idade ou mais.

Os estudos com Sprimeo em monoterapia demonstraram efeito na redução da pressão arterial, comparativamente com outras classes de agentes anti-hipertensivos incluindo IECA e ARA-II. Quando comparado com um diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), Sprimeo 300 mg reduziu a pressão

arterial sistólica/diastólica em 17,0/12,3 mmHg, comparativamente com 14,4/10,5 mmHg obtidos com a HCTZ na dose de 25 mg, após 12 semanas de tratamento.

Estudos com terapêuticas de associação estão disponíveis para Sprimeo associado ao diurético - hidrocloreto de tiazida, ao bloqueador dos canais de cálcio – amlodipina e ao bloqueador dos receptores beta-adrenérgicos – atenolol. Estas associações foram bem toleradas. Sprimeo provocou um efeito aditivo na redução da pressão arterial quando associado a hidrocloreto de tiazida. Em doentes que não responderam adequadamente a 5 mg do bloqueador dos canais de cálcio amlodipina, a associação de Sprimeo 150 mg teve um efeito na redução da pressão arterial semelhante ao obtido através do aumento da dose de amlodipina para 10 mg, mas teve uma incidência menor de edema (aliscireno 150 mg/amlodipina 5 mg, 2,1% vs. amlodipina 10 mg, 11,2%).

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos (≥ 65 anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidrocloreto de tiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto que a diarreia foi mais frequente com o tratamento com aliscireno do que com ramipril (6,6% vs 5,0%).

Num estudo de 8 semanas em 754 hipertensos idosos (≥ 65 anos) e doentes muito idosos (30% ≥ 75 anos) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detectado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

Em doentes obesos hipertensos, que não responderam adequadamente à terapêutica com 25 mg de HCTZ, a associação de Sprimeo 300 mg originou uma redução adicional da pressão arterial, que foi comparável à associação de irbesartan 300 mg ou amlodipina 10 mg.

Não houve evidência de hipotensão após a primeira dose nem de efeitos sobre a frequência cardíaca em doentes tratados em ensaios clínicos controlados. Foi raramente observada hipotensão marcada (0,1%) em doentes com hipertensão não complicada, tratados com Sprimeo em monoterapia. A hipotensão foi também pouco frequente ($< 1\%$) durante a terapêutica associada com outros agentes antihipertensivos. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores basais após algumas semanas, sem evidência de efeito de *rebound* na pressão arterial ou APR.

Num estudo de 36 semanas incluindo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquémica, não foram detectadas alterações no que respeita ao remodelamento ventricular diagnosticado pelo volume sistólico final ventricular esquerdo com aliscireno comparativamente com placebo em associação a terapêutica de base.

As taxas combinadas de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente, acidente vascular cerebral e morte súbita com reanimação foram semelhantes no grupo de aliscireno e no grupo de placebo. Contudo, em doentes que receberam aliscireno houve uma taxa significativamente superior de hipercalemia, hipotensão e disfunção renal comparativamente com o grupo de placebo.

O benefício cardiovascular e/ou renal de aliscireno foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, em 8.606 doentes com diabetes tipo 2 e doença crónica renal

(evidenciada por proteinúria e/ou TFG < 60 ml/min/1,73 m²) com ou sem doença cardíaca. Na maioria dos doentes a pressão arterial encontrava-se bem controlada no início do estudo. O objectivo primário foi um conjunto de complicações renais e cardiovasculares.

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos receptores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados preliminares do estudo indicaram uma taxa de risco para o objectivo primário de 1,09 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95%: entre 0,97, 1,22, bilateral p=0,17). Além disso, observou-se um aumento de incidência de acontecimentos adversos graves com aliscireno comparativamente com placebo, complicações renais (4,7% *versus* 3,3%), hipercaliemia (36,9% *versus* 27,1%), hipotensão (18,4% *versus* 14,6%) e acidente vascular cerebral (2,7% *versus* 2,0%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral não fatal foi maior em doentes com compromisso renal.

São ainda desconhecidos os efeitos benéficos de Sprimeo na mortalidade e morbilidade cardiovasculares e na lesão de órgão-alvo.

Electrofisiologia cardíaca

Não foram relatadas alterações do intervalo QT num ensaio aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com placebo e com fármaco activo, utilizando electrocardiograma convencional e de Holter.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após absorção oral, o pico de concentração plasmática de aliscireno atinge-se após 1-3 horas. A biodisponibilidade absoluta de aliscireno é aproximadamente 2-3%. Refeições com elevado teor de gordura reduzem a C_{max} em 85% e a AUC em 70%. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido em 5-7 dias após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 2 vezes maiores do que a dose inicial.

Distribuição

Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 135 litros, indicando que o aliscireno se distribui extensamente pelo espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas do aliscireno é moderada (47-51%) e independente da concentração.

Metabolismo e eliminação

A semi-vida média é de cerca de 40 horas (intervalo entre 34-41 horas). O aliscireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

Linearidade/não linearidade

O aumento da exposição ao aliscireno foi superior ao aumento proporcional da dose. Após administração única de doses de 75 a 600 mg, a duplicação da dose resulta num aumento da AUC e C_{max} de ~2,3 e 2,6-vezes, respectivamente. No estado estacionário a não linearidade pode ser mais pronunciada. Os mecanismos responsáveis pela não linearidade não foram identificados. Um mecanismo possível é a saturação dos veículos no ponto de absorção ou na via de eliminação hepatobiliar.

Características nos doentes

O aliscireno é um tratamento anti-hipertensivo de toma única diária eficaz em adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A AUC é 50% superior nos idosos (> 65 anos) do que nos jovens. O sexo, o peso e a etnia não têm influência clinicamente relevante sobre a farmacocinética do aliscireno.

A farmacocinética do aliscireno foi estudada em doentes com diferentes graus de compromisso renal. A AUC e C_{max} relativas de aliscireno em indivíduos com compromisso renal variou entre 0,8 a 2 vezes relativamente aos níveis em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única e no estado estacionário. Estas alterações observadas não estiveram relacionadas com a gravidade do compromisso renal. Não é necessário ajuste da dose inicial de Sprimeo em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Sprimeo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (Taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m²). O uso concomitante de Sprimeo com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.3).

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em doentes com doença renal terminal em hemodiálise. A administração de uma dose oral única de 300 mg de aliscireno esteve associada a alterações muito pequenas na farmacocinética de aliscireno (alterações na C_{max} inferiores a 1,2 vezes; aumento na AUC até 1,6 vezes) comparativamente com indivíduos saudáveis equiparados. O momento da hemodiálise não alterou significativamente a farmacocinética do aliscireno em doentes com DRT. Assim, se a administração de aliscireno a doentes com DRT em hemodiálise for considerada necessária, não é necessário ajuste de dose nestes doentes. Contudo, a utilização de aliscireno não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

A farmacocinética de aliscireno não foi significativamente afectada em doentes com afecção hepática ligeira a grave. Consequentemente não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com afecção hepática ligeira a grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O potencial carcinogénico foi avaliado num estudo de 2 anos, realizado em ratos, e num estudo de 6 meses, realizado em ratinhos transgénicos. Não foi observado potencial carcinogénico. Um adenoma do cólon e um adenocarcinoma do cego registados em ratos, aos quais foi administrada uma dose de 1.500 mg/kg/dia, não foram estatisticamente significativos. Apesar de o aliscireno ter conhecido potencial irritativo, as margens de segurança obtidas no Homem na dose de 300 mg durante um estudo em voluntários saudáveis foram consideradas adequadas a 9-11 vezes com base nas concentrações fecais ou 6 vezes com base nas concentrações na mucosa, comparativamente com 250 mg/kg/dia no estudo de carcinogenicidade em ratos.

O aliscireno não revelou qualquer potencial mutagénico nos estudos de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo*. Os estudos incluíram análises *in vitro* em bactérias e células de mamíferos e testes *in vivo* em ratos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva com aliscireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade com doses até 600 mg/kg/dia, em ratos, ou 100 mg/kg/dia, em coelhos. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram afectados em ratos com doses até 250 mg/kg/dia. As doses em ratos e coelhos originaram exposições sistémicas de 1 a 4 e 5 vezes superiores, respectivamente, à dose máxima recomendada em humanos (300 mg).

Os estudos farmacológicos de segurança não revelaram quaisquer efeitos sobre a função nervosa central, respiratória ou cardiovascular. Os resultados durante os estudos de toxicidade repetida em animais foram consistentes com o conhecido potencial de irritação local ou os efeitos farmacológicos esperados do aliscireno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Crospovidona
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Povidona
Silica coloidal anidra
Hipromelose
Macrogol
Talco
Óxido de ferro negro (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Dióxido de titânio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PA/Alu/PVC – Alu:

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 84 (3x28), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) – Alu:

Embalagens contendo 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 ou 280 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos.

Embalagens contendo 56 e 98 (2x49) comprimidos em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/407/001-010

EU/1/07/407/021-030

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

22.08.2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sprimeo 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido vermelho claro, biconvexo, ovaloide, com impressão “IU” numa face e “NVR” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Sprimeo é de 150 mg uma vez por dia. Em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada, a dose pode ser aumentada até 300 mg uma vez por dia.

O efeito anti-hipertensivo substancial ocorre 2 semanas (85-90%) após o início da terapêutica com 150 mg uma vez por dia.

Sprimeo pode ser administrado isoladamente ou em associação com outros agentes anti-hipertensores com excepção do uso em associação com Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARA) em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Sprimeo deve ser tomado, com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Sprimeo não deve ser tomado com sumo de toranja.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). Sprimeo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²). O uso concomitante de Sprimeo com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.3).

Afecção hepática

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com afecção hepática ligeira a grave (ver secção 5.2).

Idosos (mais de 65 anos)

A dose inicial recomendada de aliscireno em doentes idosos é de 150 mg. Não se observa uma redução adicional clinicamente significativa da pressão arterial pelo aumento da dose para 300 mg na maioria dos doentes idosos.

Doentes pediátricos (menos de 18 anos)

Sprimeo não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à ausência de dados de segurança e eficácia (ver secção 5.2).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

História de angioedema com aliscireno.

Angioedema hereditário ou idiopático.

Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).

O uso concomitante de aliscireno com ciclosporina e itraconazol, dois inibidores muito potentes da glicoproteína-P (gp-P), e outros inibidores potentes da gp-P (p. ex. quinidina), é contra-indicado (ver secção 4.5).

O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O aliscireno deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave (New York Heart Association [NYHA] classes funcionais III-IV).

Em caso de diarreia grave e persistente, deve interromper-se a terapêutica com Sprimeo.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Foi notificada hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercaliemia e alterações da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos susceptíveis, especialmente em associação com medicamentos que afectam este sistema (ver secção 5.1). Consequentemente, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da associação de aliscireno com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de um antagonista dos receptores da angiotensina II (ARA) não é recomendado.

O uso de aliscireno em associação com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.3).

Angioedema

Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, foram notificados angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) em doentes tratados com aliscireno.

Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina) (ver secção 4.8).

Doentes com antecedentes de angioedema podem ter um risco aumentado de angioedema durante o tratamento com aliscireno (ver secções 4.3 e 4.8). A prescrição de aliscireno a doentes com

antecedentes de angioedema deve ser feita com precaução e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento (ver secção 4.8), especialmente no início do tratamento.

Se ocorrer angioedema, a terapêutica com Sprimeo deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciada terapêutica adequada e monitorização até à resolução total e permanente dos sinais e dos sintomas. Se a língua, a glote ou a laringe tiverem sido afectadas deve ser administrada adrenalina. Além disso, devem ser tomadas medidas para manter as vias respiratórias desobstruídas.

Doentes com depleção de sódio e/ou volume

Nos doentes com depleção grave de sódio e/ou de volume (p. ex., os doentes tratados com doses elevadas de diuréticos) pode ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com Sprimeo. Este problema deve ser corrigido antes de iniciar o tratamento com Sprimeo, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada.

Compromisso renal

Sprimeo não foi investigado em ensaios clínicos com doentes hipertensos com compromisso renal grave (creatinina sérica $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ou $1,70 \text{ mg/dl}$ nas mulheres, e $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ou $2,00 \text{ mg/dl}$ nos homens, e/ou TFG estimada $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), história de diálise, síndrome nefrítico ou hipertensão renovascular. Sprimeo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, deve ter-se precaução quando o aliscireno é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (p. ex.: devido a hemorragia, diarreia grave prolongada, vômitos prolongados, etc.) doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes de risco a tomar aliscireno durante a experiência pós-comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Foram observados aumentos de potássio sérico com aliscireno durante a experiência pós-comercialização e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com acção no SRAA ou por fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINE). De acordo com a prática médica padrão, se a co-administração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos electrólitos séricos.

Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados clínicos controlados sobre a utilização de Sprimeo em doentes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou com estenose em caso de rim único. No entanto, tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, existe um risco acrescido de insuficiência renal, incluindo insuficiência renal aguda quando doentes com estenose da artéria renal são tratados com aliscireno. Assim, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer insuficiência renal o tratamento deve ser interrompido.

Inibidores moderados da gp-P

A co-administração de aliscireno 300 mg com cetoconazol 200 mg ou verapamilo 240 mg resultou num aumento de 76% ou 97% na AUC do aliscireno, respectivamente. Assim, recomenda-se precaução ao administrar aliscireno com inibidores moderados da gp-P tais como o cetoconazol ou verapamilo (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Substâncias que foram investigadas em estudos clínicos de farmacocinética incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, mononitrato-5-isossorbido e hidroclorotiazida. Não foram identificadas interações.

A co-administração de aliscireno quer com metformina (↓28%), amlodipina (↑29%) quer com cimetidina (↑19%) resultou numa variação da C_{max} ou AUC de Sprimeo entre 20% e 30%. Quando administrado com atorvastatina, o estado estacionário da AUC de Sprimeo e a C_{max} aumentaram em 50%. A co-administração de Sprimeo não teve impacto significativo sobre a farmacocinética da atorvastatina, metformina ou amlodipina. Consequentemente, não é necessário ajuste de dose de Sprimeo ou destes medicamentos co-administrados.

A biodisponibilidade da digoxina e de verapamilo pode ser ligeiramente reduzida por Sprimeo.

Em estudos com animais, demonstrou-se que a glicoproteína-P (gp-P) é um determinante principal da biodisponibilidade de Sprimeo. Desta forma, indutores de gp-P (hipericão, rifampicina) podem diminuir a biodisponibilidade de Sprimeo.

Interações com o CYP450

O aliscireno não inibe as isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). O aliscireno não induz a CYP3A4. Assim não se espera que o aliscireno afecte a exposição sistémica de substâncias que inibam, induzam ou sejam metabolizadas por estas enzimas. O aliscireno é pouco metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Assim, não são de esperar interações devidas a inibição ou indução das isoenzimas do citocromo CYP450. No entanto, os inibidores CYP3A4 também afectam frequentemente a gp-P. Pode portanto esperar-se um aumento da exposição ao aliscireno durante a co-administração de inibidores CYP3A4 que também inibem a gp-P (ver abaixo interações com a glicoproteína-P).

Interações com a glicoproteína-P

Identificou-se MDR1/ Mdr1a/1b (gp-P) como sendo o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno nos estudos pré-clínicos. Num ensaio clínico, a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente 50%. Outros indutores da gp-P (hipericão) podem diminuir a biodisponibilidade de Sprimeo. Apesar de não ter sido estudado para o aliscireno, sabe-se que a gp-P também controla a absorção pelos tecidos de uma variedade de substratos e inibidores da gp-P e pode aumentar as razões de concentração dos tecidos para o plasma. Assim, os inibidores da gp-P podem aumentar os níveis nos tecidos mais do que no plasma. O potencial para interações medicamentosas no ponto de absorção de gp-P irá depender do grau de inibição deste transportador.

Inibidores potentes da gp-P

Um estudo de interação medicamentosa com administração única em indivíduos saudáveis demonstrou que a ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta a C_{max} de 75 mg de aliscireno aproximadamente 2,5 vezes e a AUC aproximadamente 5 vezes. O aumento pode ser maior com doses superiores de aliscireno. Em indivíduos saudáveis, o itraconazol (100 mg) aumenta a AUC e a C_{max} de aliscireno (150 mg) 6,5 vezes e 5,8 vezes, respectivamente. Assim, o uso concomitante de aliscireno e inibidores potentes da gp-P é contra-indicado (ver secção 4.3).

Inibidores moderados da gp-P

A co-administração de cetoconazol (200 mg) ou verapamilo (240 mg) com aliscireno (300 mg) resultou no aumento de 76% ou 97% na AUC de aliscireno, respectivamente. Espera-se que a variação dos níveis plasmáticos de aliscireno na presença de cetoconazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a co-administração de aliscireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve

ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetoconazol, verapamilo ou outros inibidores moderados da gp-P (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

Substratos da gp-P ou inibidores fracos

Não se observaram interações relevantes com atenolol, digoxina, amlodipina ou cimetidina. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a AUC e C_{max} na fase estacionária de aliscireno (300 mg) aumentaram em 50%.

Inibidores do polipeptídeo de transporte do anião orgânico (OAPT)

Estudos pré-clínicos indicam que o aliscireno pode ser um substrato de polipeptídeo de transporte do anião orgânico. Assim, existe potencial de interações entre inibidores de OAPT e aliscireno quando administrados concomitantemente (ver interação com sumo de toranja).

Furosemida

Quando o aliscireno foi administrado com furosemida, a AUC e a C_{max} da furosemida foram reduzidas em 28% e 49%, respectivamente. É portanto recomendável que os efeitos sejam monitorizados quando se inicia ou se ajusta a terapêutica com furosemida, para evitar a possível subutilização em situações clínicas de sobrecarga de volume.

Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, os AINEs podem reduzir o efeito anti-hipertensor do aliscireno. Em alguns doentes com compromisso da função renal (doentes desidratados ou doentes idosos), o aliscireno administrado simultaneamente com os AINEs pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Assim, a associação de aliscireno com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

Medicamentos que afectam os níveis de potássio sérico

O uso concomitante de outros agentes que afectam o SRAA, de AINE ou de agentes que aumentam os níveis de potássio sérico (p. ex.: de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a co-medicação com um agente que afecte o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal ($TFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Sumo de toranja

A administração de sumo de toranja com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e C_{max} de aliscireno. A co-administração com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 61% na AUC de aliscireno e a co-administração com aliscireno 300 mg resultou num decréscimo de 38% na AUC de aliscireno. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que o sumo de toranja tem na inibição da captação de aliscireno, no tracto gastrointestinal, devido a inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico. Deste modo, devido ao risco de insuficiência terapêutica o sumo de toranja não deve ser tomado com Sprimeo.

Varfarina

Os efeitos de Sprimeo sobre a farmacocinética da varfarina não foram avaliados.

Ingestão de alimentos

Refeições com elevado teor de gordura demonstraram reduzir substancialmente a absorção de Sprimeo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Sprimeo em mulheres grávidas. O aliscireno não foi teratogénico em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Outras substâncias com acção directa sobre o SRAA estiveram, no entanto, associadas a malformações fetais graves e nados-mortos. Tal como para qualquer outro medicamento que actue directamente no SRAA, Sprimeo não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que planeiem engravidar e é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3). Os profissionais de saúde que prescrevem quaisquer agentes com acção sobre o SRAA devem aconselhar as mulheres com potencial de engravidar sobre o risco potencial destes agentes durante a gravidez. Desta forma, se for detectada gravidez durante a terapêutica, Sprimeo deve ser interrompido.

Amamentação

Desconhece-se se o aliscireno é excretado no leite materno. Sprimeo foi excretado no leite de ratos lactantes. A sua utilização não é portanto recomendada em mulheres a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, sob o efeito de terapêutica anti-hipertensiva podem, ocasionalmente, ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração. Os efeitos de Sprimeo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de Sprimeo foi avaliada em mais de 7.800 doentes, incluindo 2.300 tratados durante mais de 6 meses, e mais de 1.200 durante mais de 1 ano. A incidência de reacções adversas não demonstrou estar relacionada com o sexo, a idade, o índice de massa corporal, a raça ou a etnia. O tratamento com Sprimeo resultou numa incidência global de reacções adversas semelhante à do placebo até 300 mg. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira e transitória e apenas raramente foi necessária interrupção do tratamento. A reacção adversa mais comum foi diarreia.

As reacções adversas medicamentosas (Quadro 1) são apresentadas por ordem decrescente de frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 1

Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	Tonturas
Vasculopatias	
Pouco frequentes:	Hipotensão
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Diarreia
Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Reacções de hipersensibilidade
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Erupção cutânea, reacções adversas cutâneas graves (RACG) incluindo necrólise epidérmica tóxica (NEP) e reacções da mucosa oral
Raros:	Angioedema
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes:	Artralgia
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes:	Insuficiência renal aguda, compromisso renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes:	Hipercaliemia
Raros:	Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito
Raros:	Aumento dos níveis de creatinina no sangue

Observou-se angioedema e reacções de hipersensibilidade durante a terapêutica com aliscireno. Em ensaios clínicos controlados, o angioedema e as reacções de hipersensibilidade ocorreram raramente durante a terapêutica com aliscireno com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou comparadores.

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) durante a experiência pós-comercialização. Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da ECA ou ARA).

Reacções de hipersensibilidade foram também notificadas na experiência após comercialização.

Na eventualidade de quaisquer sinais sugestivos de uma reacção de hipersensibilidade/angioedema (em particular dificuldade em respirar ou engolir, erupção cutânea, prurido, urticária ou edema da face, extremidades, olhos, lábios e/ou língua, tonturas) os doentes devem interromper o tratamento e contactar o médico (ver secção 4.4).

Foi comunicada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reacção de hipersensibilidade.

Resultados laboratoriais

Em ensaios clínicos controlados, a administração de Sprimeo raramente esteve associada a alterações dos parâmetros laboratoriais normais. Em ensaios clínicos com doentes hipertensos, Sprimeo não teve efeitos clinicamente importantes no colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos em jejum, glucose em jejum ou ácido úrico.

Hemoglobina e hematócrito: observaram-se reduções ligeiras da hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/l e 0,16% de volume, respectivamente). Nenhum

doente interrompeu a terapêutica devido a anemia. Este efeito é também observado com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, tais como IECA e ARA.

Potássio sérico: foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com acção sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a co-administração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos electrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Durante a experiência pós-comercialização, foi notificada disfunção renal e casos de insuficiência renal aguda em doentes de risco (ver secção 4.4). Foram também notificados casos de edema periférico, aumento de creatinina no sangue e reacções adversas cutâneas graves (RACG) incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET) e reacções da mucosa oral.

4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis relacionados com sobredosagem em humanos são limitados. As manifestações mais prováveis de sobredosagem seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensivo do aliscireno. Se ocorrer hipotensão sintomática deve iniciar-se terapêutica de suporte.

Num estudo efectuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (< 2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de sobre-exposição a aliscireno.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da renina, código ATC: C09XA02

O aliscireno é um inibidor directo, activo por via oral, não-péptido, potente e selectivo da renina humana.

Ao inibir a enzima renina, o aliscireno inibe o SRAA no ponto de activação, bloqueando a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Enquanto outros agentes com acção sobre o SRAA (IECA e antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II)) originam um aumento compensatório da actividade da renina plasmática (ARP), a terapêutica com aliscireno reduz a ARP em doentes hipertensos entre 50 a 80%. Reduções semelhantes foram observadas quando o aliscireno foi associado a outros agentes anti-hipertensivos. Actualmente desconhecem-se as implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP.

Hipertensão

Em doentes hipertensos, a administração única diária de Sprimeo nas doses de 150 mg e de 300 mg, produziu reduções relacionadas com a dose, tanto na pressão sistólica como na pressão diastólica, que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas (mantendo o benefício na madrugada), com uma relação vale-pico média para resposta diastólica até 98%, para a dose de 300 mg. 85 a 90% do efeito máximo na redução da pressão arterial foi observado após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante um tratamento prolongado e independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. Sprimeo foi estudado em 1.864 doentes com idade igual ou superior a 65 anos, e em 426 doentes com 75 anos de idade ou mais.

Os estudos com Sprimeo em monoterapia demonstraram efeito na redução da pressão arterial, comparativamente com outras classes de agentes anti-hipertensivos incluindo IECA e ARA-II. Quando comparado com um diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), Sprimeo 300 mg reduziu a pressão

arterial sistólica/diastólica em 17,0/12,3 mmHg, comparativamente com 14,4/10,5 mmHg obtidos com a HCTZ na dose de 25 mg, após 12 semanas de tratamento

Estudos com terapêuticas de associação estão disponíveis para Sprimeo associado ao diurético - hidrocloreto de tiazida, ao bloqueador dos canais de cálcio – amlodipina e ao bloqueador dos receptores beta-adrenérgicos – atenolol. Estas associações foram bem toleradas. Sprimeo provocou um efeito aditivo na redução da pressão arterial quando associado a hidrocloreto de tiazida. Em doentes que não responderam adequadamente a 5 mg do bloqueador dos canais de cálcio amlodipina, a associação de Sprimeo 150 mg teve um efeito na redução da pressão arterial semelhante ao obtido através do aumento da dose de amlodipina para 10 mg, mas teve uma incidência menor de edema (aliscireno 150 mg/amlodipina 5 mg, 2,1% vs. amlodipina 10 mg, 11,2%).

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos (≥ 65 anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidrocloreto de tiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto que a diarreia foi mais frequente com o tratamento com aliscireno do que com ramipril (6,6% vs 5,0%).

Num estudo de 8 semanas em 754 hipertensos idosos (≥ 65 anos) e doentes muito idosos (30% ≥ 75 anos) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detectado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

Em doentes obesos hipertensos, que não responderam adequadamente à terapêutica com 25 mg de HCTZ, a associação de Sprimeo 300 mg originou uma redução adicional da pressão arterial, que foi comparável à associação de irbesartan 300 mg ou amlodipina 10 mg.

Não houve evidência de hipotensão após a primeira dose nem de efeitos sobre a frequência cardíaca em doentes tratados em ensaios clínicos controlados. Foi raramente observada hipotensão marcada (0,1%) em doentes com hipertensão não complicada, tratados com Sprimeo em monoterapia. A hipotensão foi também pouco frequente ($< 1\%$) durante a terapêutica associada com outros agentes antihipertensivos. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores basais após algumas semanas, sem evidência de efeito de *rebound* na pressão arterial ou APR.

Num estudo de 36 semanas incluindo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquémica, não foram detectadas alterações no que respeita o remodelamento ventricular diagnosticado pelo volume sistólico final ventricular esquerdo com aliscireno comparativamente com placebo em associação a terapêutica de base.

As taxas combinadas de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente, acidente vascular cerebral e morte súbita com reanimação foram semelhantes no grupo de aliscireno e no grupo de placebo. Contudo, em doentes que receberam aliscireno houve uma taxa significativamente superior de hipercalemia, hipotensão e disfunção renal comparativamente com o grupo de placebo.

O benefício cardiovascular e/ou renal de aliscireno foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, em 8.606 doentes com diabetes tipo 2 e doença crónica renal

(evidenciada por proteinúria e/ou TFG < 60 ml/min/1,73 m²) com ou sem doença cardíaca. Na maioria dos doentes a pressão arterial encontrava-se bem controlada no início do estudo. O objectivo primário foi um conjunto de complicações renais e cardiovasculares.

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos receptores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados preliminares do estudo indicaram uma taxa de risco para o objectivo primário de 1,09 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95%: entre 0,97, 1,22, bilateral p=0,17). Além disso, observou-se um aumento de incidência de acontecimentos adversos graves com aliscireno comparativamente com placebo, complicações renais (4,7% *versus* 3,3%), hipercaliemia (36,9% *versus* 27,1%), hipotensão (18,4% *versus* 14,6%) e acidente vascular cerebral (2,7% *versus* 2,0%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral não fatal foi maior em doentes com compromisso renal.

São ainda desconhecidos os efeitos benéficos de Sprimeo na mortalidade e morbilidade cardiovasculares e na lesão de órgão-alvo.

Electrofisiologia cardíaca

Não foram relatadas alterações do intervalo QT num ensaio aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com placebo e com fármaco activo, utilizando electrocardiograma convencional e de Holter.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após absorção oral, o pico de concentração plasmática de aliscireno atinge-se após 1-3 horas. A biodisponibilidade absoluta de aliscireno é aproximadamente 2-3%. Refeições com elevado teor de gordura reduzem a C_{max} em 85% e a AUC em 70%. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido em 5-7 dias após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 2 vezes maiores do que a dose inicial.

Distribuição

Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 135 litros, indicando que o aliscireno se distribui extensamente pelo espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas do aliscireno é moderada (47-51%) e independente da concentração.

Metabolismo e eliminação

A semi-vida média é de cerca de 40 horas (intervalo entre 34-41 horas). O aliscireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

Linearidade/não linearidade

O aumento da exposição ao aliscireno foi superior ao aumento proporcional da dose. Após administração única de doses de 75 a 600 mg, a duplicação da dose resulta num aumento da AUC e C_{max} de ~2,3 e 2,6-vezes, respectivamente. No estado estacionário a não linearidade pode ser mais pronunciada. Os mecanismos responsáveis pela não linearidade não foram identificados. Um mecanismo possível é a saturação dos veículos no ponto de absorção ou na via de eliminação hepatobiliar.

Características nos doentes

O aliscireno é um tratamento anti-hipertensivo de toma única diária eficaz em adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A AUC é 50% superior nos idosos (> 65 anos) do que nos jovens. O sexo, o peso e a etnia não têm influência clinicamente relevante sobre a farmacocinética do aliscireno.

A farmacocinética do aliscireno foi estudada em doentes com diferentes graus de compromisso renal. A AUC e C_{max} relativas de aliscireno em indivíduos com compromisso renal variou entre 0,8 a 2 vezes relativamente aos níveis em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única e no estado estacionário. Estas alterações observadas não estiveram relacionadas com a gravidade do compromisso renal. Não é necessário ajuste da dose inicial de Sprimeo em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Sprimeo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (Taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m²). O uso concomitante de Sprimeo com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.3).

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em doentes com doença renal terminal em hemodiálise. A administração de uma dose oral única de 300 mg de aliscireno esteve associada a alterações muito pequenas na farmacocinética de aliscireno (alterações na C_{max} inferiores a 1,2 vezes; aumento na AUC até 1,6 vezes) comparativamente com indivíduos saudáveis equiparados. O momento da hemodiálise não alterou significativamente a farmacocinética do aliscireno em doentes com DRT. Assim, se a administração de aliscireno a doentes com DRT em hemodiálise for considerada necessária, não é necessário ajuste de dose nestes doentes. Contudo, a utilização de aliscireno não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

A farmacocinética de aliscireno não foi significativamente afectada em doentes com afecção hepática ligeira a grave. Consequentemente não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com afecção hepática ligeira a grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O potencial carcinogénico foi avaliado num estudo de 2 anos, realizado em ratos, e num estudo de 6 meses, realizado em ratinhos transgénicos. Não foi observado potencial carcinogénico. Um adenoma do cólon e um adenocarcinoma do cego registados em ratos, aos quais foi administrada uma dose de 1.500 mg/kg/dia, não foram estatisticamente significativos. Apesar de o aliscireno ter conhecido potencial irritativo, as margens de segurança obtidas no Homem na dose de 300 mg durante um estudo em voluntários saudáveis foram consideradas adequadas a 9-11 vezes com base nas concentrações fecais ou 6 vezes com base nas concentrações na mucosa, comparativamente com 250 mg/kg/dia no estudo de carcinogenicidade em ratos.

O aliscireno não revelou qualquer potencial mutagénico nos estudos de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo*. Os estudos incluíram análises *in vitro* em bactérias e células de mamíferos e testes *in vivo* em ratos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva com aliscireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade com doses até 600 mg/kg/dia, em ratos, ou 100 mg/kg/dia, em coelhos. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram afectados em ratos com doses até 250 mg/kg/dia. As doses em ratos e coelhos originaram exposições sistémicas de 1 a 4 e 5 vezes superiores, respectivamente, à dose máxima recomendada em humanos (300 mg).

Os estudos farmacológicos de segurança não revelaram quaisquer efeitos sobre a função nervosa central, respiratória ou cardiovascular. Os resultados durante os estudos de toxicidade repetida em animais foram consistentes com o conhecido potencial de irritação local ou os efeitos farmacológicos esperados do aliscireno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Crospovidona
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Povidona
Silica coloidal anidra
Hipromelose
Macrogol
Talco
Óxido de ferro negro (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Dióxido de titânio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PA/Alu/PVC – Alu:

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) – Alu:

Embalagens contendo 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 ou 280 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos.

Embalagens contendo 56 e 98 (2x49) comprimidos em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/407/011-020

EU/1/07/407/031-040

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

22.08.2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância, de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR adotadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a atualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco.
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

• OBRIGAÇÃO DE REALIZAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
O Titular da AIM deve submeter os resultados finais e o relatório do estudo da fase do tratamento activo do estudo ALTITUDE quando disponível.	31 de Julho de 2012
O Titular da AIM deve submeter um Plano de Gestão do Risco actualizado (PGR) que descreva adequadamente todas as preocupações de segurança, as actividades de farmacovigilância e as intervenções concebidas para identificar, caracterizar,	Dentro de um mês após a Decisão da

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INDIVIDUAL CONTENDO BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Primeo 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/407/001	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/002	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/003	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/004	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/005	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/006	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/008	90 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sprimeo 150 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INDIVIDUAL CONTENDO BLISTERS DE PCTFE/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Primeo 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/407/021	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/022	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/023	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/024	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/025	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/026	56 comprimidos revestidos por película (blister destacável para dose unitária)
EU/1/07/407/027	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/028	98 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sprimeo 150 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

BLISTER (CALENDÁRIO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sprimeo 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

2ª feira

3ª feira

4ª feira

5ª feira

6ª feira

Sábado

Domingo

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS DE PA/ALU/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Sprimeo 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
28 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 28 comprimidos.
49 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/407/007	84 comprimidos revestidos por película (3x23)
EU/1/07/407/009	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/07/407/010	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO A DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sprimeo 150 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS DE PA/ALU/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Sprimeo 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

84 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 28 comprimidos.
98 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.
280 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/407/007	84 comprimidos revestidos por película (3x23)
EU/1/07/407/009	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/07/407/010	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO A DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sprimeo 150 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS DE PVTFE/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sprimeo 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
49 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/407/029	98 comprimidos revestidos por película (2x49) (blister destacável para dose unitária)
EU/1/07/407/030	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sprimeo 150 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS DE PCTFE/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sprimeo 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
98 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/407/029	98 comprimidos revestidos por película (2x49) (blister destacável para dose unitária)
EU/1/07/407/030	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sprimeo 150 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INDIVIDUAL CONTENDO BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Primeo 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/407/011	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/012	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/013	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/014	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/015	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/016	56 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sprimeo 300 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INDIVIDUAL CONTENDO BLISTERS DE PCTFE/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Primeo 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/407/031	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/032	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/033	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/034	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/035	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/036	56 comprimidos revestidos por película (blister destacável para dose unitária)
EU/1/07/407/037	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/407/038	98 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sprimeo 300 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

BLISTER (CALENDÁRIO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sprimeo 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

2ª feira

3ª feira

4ª feira

5ª feira

6ª feira

Sábado

Domingo

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS DE PA/ALU/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Sprimeo 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
28 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 28 comprimidos.
49 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/407/017	84 comprimidos revestidos por película (3x23)
EU/1/07/407/018	90 comprimidos revestidos por película (3x30)
EU/1/07/407/019	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/07/407/020	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sprimeo 300 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTES DE PA/ALU/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Sprimeo 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

84 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 28 comprimidos.
98 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.
280 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/407/017	84 comprimidos revestidos por película (3x23)
EU/1/07/407/018	90 comprimidos revestidos por película (3x30)
EU/1/07/407/019	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/07/407/020	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sprimeo 300 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS DE PCTFE/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sprimeo 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
49 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/407/039	98 comprimidos revestidos por película (2x49) (blister destacável para dose unitária)
EU/1/07/407/040	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sprimeo 300 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTES DE PCTFE/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sprimeo 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
98 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/407/039	98 comprimidos revestidos por película (2x49) (blister destacável para dose unitária)
EU/1/07/407/040	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sprimeo 300 mg

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Primeo 150 mg comprimidos revestidos por película

Aliscireno

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Primeo e para que é utilizado
2. Antes de tomar Primeo
3. Como tomar Primeo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Primeo
6. Outras informações

1. O QUE É PRIMEO E PARA QUE É UTILIZADO

Primeo pertence a uma nova classe de medicamentos denominada inibidores da renina. Primeo ajuda a baixar a tensão arterial. Os inibidores da renina reduzem a quantidade de angiotensina II que o organismo pode produzir. A angiotensina II provoca constrição dos vasos sanguíneos, o que aumenta a tensão arterial. Reduzindo a quantidade de angiotensina II facilita-se o relaxamento dos vasos sanguíneos o que reduz a tensão arterial.

A hipertensão arterial aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se mantida durante um período prolongado, pode danificar os vasos sanguíneos no cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou insuficiência renal. Reduzir a tensão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas doenças.

2. ANTES DE TOMAR PRIMEO

Não tome Primeo

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao aliscireno ou a qualquer outro componente de Primeo. Se pensa que pode ser alérgico consulte o seu médico.
- se apresentou as seguintes formas de angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua):
 - angioedema quando tomou aliscireno.
 - angioedema hereditário.
 - angioedema sem qualquer causa conhecida.
- durante os últimos seis meses de gravidez ou se estiver a amamentar, ver secção Gravidez e aleitamento.
- se estiver a tomar ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para prevenir a rejeição do órgão ou noutras situações, p. ex. artrite reumatóide ou dermatite atópica), itraconazol (um medicamento utilizado para tratar infecções fúngicas) ou quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo cardíaco).

- se tem diabetes *mellitus* ou compromisso da função renal e estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
 - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos receptores da angiotensina” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.

Tome especial cuidado com Sprimeo

- se estiver a tomar um diurético (um medicamento que aumenta a quantidade de urina produzida).
- se estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
 - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos receptores da angiotensina” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- se sofrer de doença renal o seu médico irá avaliar cuidadosamente se o Sprimeo é adequado a si e pode querer monitorizá-lo cuidadosamente.
- se apresentar angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos lábios e/ou língua). Se isto acontecer, pare de tomar Sprimeo e contacte o seu médico.

Se alguma destas situações se aplica a si, consulte o seu médico antes de tomar Sprimeo.

Sprimeo não é recomendado em crianças e adolescentes.

A dose habitual de Sprimeo para doentes com 65 anos de idade ou mais é 150 mg.

Ao tomar Sprimeo com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

O seu médico pode ter necessidade de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções se estiver a tomar um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos que aumentam a quantidade de potássio no sangue. Este incluem diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio.
- furosemida, um medicamento pertencente ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida.
- uma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
 - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos receptores da angiotensina” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- cetoconazol, um medicamento utilizado para tratamento de infeções fúngicas.
- verapamilo, um medicamento utilizado para baixar a tensão arterial, corrigir o ritmo cardíaco ou tratar a angina de peito.
- alguns tipos de analgésicos denominados anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).

Ao tomar Sprimeo com alimentos e bebidas

Deve tomar Sprimeo uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar Sprimeo com sumo de toranja.

Gravidez e aleitamento

Não tome Sprimeo se estiver grávida. É importante consultar imediatamente o seu médico se pensa estar grávida ou se planeia engravidar. Não amamente se estiver a tomar Sprimeo.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir tonturas e isso pode afectar a sua capacidade de concentração. Antes de conduzir um veículo ou utilizar máquinas ou efectuar outras actividades que requeiram concentração, deve conhecer a sua reacção ao efeito de Sprimeo.

3. COMO TOMAR SPRIMEO

Tome Sprimeo sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Os doentes com hipertensão arterial, na maioria dos casos, não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exactamente como o seu médico lhe recomenda, de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos secundários. Consulte o seu médico mesmo que se esteja a sentir bem.

A dose inicial habitual é de um comprimido de 150 mg, uma vez por dia.

Dependendo da forma como responde ao tratamento, o seu médico poderá prescrever uma dose superior de 300 mg, uma vez por dia. O seu médico poderá prescrever Sprimeo em associação com outro medicamento utilizado para tratar a hipertensão.

Modo de administração

Recomenda-se tomar os comprimidos com um pouco de água. Deve tomar Sprimeo uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar Sprimeo com sumo de toranja.

Se tomar mais Sprimeo do que deveria

Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico. Pode necessitar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar Sprimeo

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Sprimeo, tome-a assim que se lembrar e a dose seguinte à hora a que a deveria tomar. No entanto, se se lembrar quase à hora em que deveria tomar a dose seguinte tome apenas essa. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Sprimeo pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico. Pode ter de parar de tomar Sprimeo.

Frequentes (que afectam menos de 1 em 10 doentes): diarreia, , dor nas articulações (artralgia), nível alto de potássio no sangue, tonturas.

Pouco frequentes (que afectam menos de 1 em 100 doentes): erupção na pele (isto pode também ser um sinal de reacções alérgicas ou angioedema – ver efeitos secundários “Raros” abaixo), problemas renais, incluindo insuficiência renal aguda (redução significativa na urina), inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico), reacções na pele graves (necrólise epidérmica tóxica e reacções

da mucosa oral – vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre), tensão arterial baixa.

Raros (afectam menos de 1 em 1.000 doentes): reacções alérgicas (hipersensibilidade) e angioedema (os sintomas que podem incluir dificuldade em respirar ou engolir, erupção na pele, comichão, urticária ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua, tonturas), aumento dos níveis de creatinina no sangue.

5. COMO CONSERVAR SPRIMEO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Sprimeo após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Sprimeo

- A substância activa é aliscireno (como hemifumarato) 150 mg.
- Os outros componentes são crospovidona, hipromelose, estearato de magnésio, macrogol, celulose microcristalina, povidona, sílica coloidal anidra, talco, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro negro (E 172), óxido de ferro vermelho (E 172).

Qual o aspecto de Sprimeo e conteúdo da embalagem

Sprimeo 150 mg é um comprimido côr-de-rosa claro, biconvexo, redondo, com impressão “IL” numa face e “NVR” na outra face.

Sprimeo está disponível em embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos. Embalagens múltiplas contendo 84 (3x28), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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.

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma

Tel.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.

Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited

Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.

Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2298 3217

Nederland

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS

Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.

Tel: +351 21 000 8600

Romania

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Primeo 300 mg comprimidos revestidos por película

Aliscireno

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Primeo e para que é utilizado
2. Antes de tomar Primeo
3. Como tomar Primeo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Primeo
6. Outras informações

1. O QUE É PRIMEO E PARA QUE É UTILIZADO

Primeo pertence a uma nova classe de medicamentos denominada inibidores da renina. Primeo ajuda a baixar a tensão arterial. Os inibidores da renina reduzem a quantidade de angiotensina II que o organismo pode produzir. A angiotensina II provoca constrição dos vasos sanguíneos, o que aumenta a tensão arterial. Reduzindo a quantidade de angiotensina II facilita-se o relaxamento dos vasos sanguíneos o que reduz a tensão arterial.

A hipertensão arterial aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se mantida durante um período prolongado, pode danificar os vasos sanguíneos no cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou compromisso renal. Reduzir a tensão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas doenças.

2. ANTES DE TOMAR PRIMEO

Não tome Primeo

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao aliscireno ou a qualquer outro componente de Primeo. Se pensa que pode ser alérgico consulte o seu médico.
- se apresentou as seguintes formas de angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua):
 - angioedema quando tomou aliscireno.
 - angioedema hereditário.
 - angioedema sem qualquer causa conhecida.
- durante os últimos seis meses de gravidez ou se estiver a amamentar, ver secção Gravidez e aleitamento.
- se estiver a tomar ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para prevenir a rejeição do órgão ou noutras situações, p. ex. artrite reumatóide ou dermatite atópica), itraconazol (um medicamento utilizado para tratar infecções fúngicas) ou quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo cardíaco).

- se tem diabetes *mellitus* ou compromisso da função renal e estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
 - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos receptores da angiotensina” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.

Tome especial cuidado com Sprimeo

- se estiver a tomar um diurético (um medicamento que aumenta a quantidade de urina produzida).
- se estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
 - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos receptores da angiotensina” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- se sofrer de doença renal o seu médico irá avaliar cuidadosamente se o Sprimeo é adequado a si e pode querer monitorizá-lo cuidadosamente.
- se apresentar angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos lábios e/ou língua). Se isto acontecer, pare de tomar Sprimeo e contacte o seu médico.

Se alguma destas situações se aplica a si, consulte o seu médico antes de tomar Sprimeo.

Sprimeo não é recomendado em crianças e adolescentes.

A dose habitual de Sprimeo para doentes com 65 anos de idade ou mais é 150 mg.

Ao tomar Sprimeo com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

O seu médico pode ter necessidade de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções se estiver a tomar um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos que aumentam a quantidade de potássio no sangue. Este incluem diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio.
- furosemida, um medicamento pertencente ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida.
- uma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
 - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos receptores da angiotensina” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- cetoconazol, um medicamento utilizado para tratamento de infeções fúngicas.
- verapamilo, um medicamento utilizado para baixar a tensão arterial, corrigir o ritmo cardíaco ou tratar a angina de peito
- alguns tipos de analgésicos denominados anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).

Ao tomar Sprimeo com alimentos e bebidas

Deve tomar Sprimeo uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar Sprimeo com sumo de toranja.

Gravidez e aleitamento

Não tome Sprimeo se estiver grávida. É importante consultar imediatamente o seu médico se pensa estar grávida ou se planeia engravidar. Não amamente se estiver a tomar Sprimeo.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir tonturas e isso pode afectar a sua capacidade de concentração. Antes de conduzir um veículo ou utilizar máquinas ou efectuar outras actividades que requeiram concentração, deve conhecer a sua reacção ao efeito de Sprimeo.

3. COMO TOMAR SPRIMEO

Tome Sprimeo sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Os doentes com hipertensão arterial, na maioria dos casos, não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exactamente como o seu médico lhe recomenda, de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos secundários. Consulte o seu médico mesmo que se esteja a sentir bem.

A dose inicial habitual é de um comprimido de 150 mg, uma vez por dia.

Dependendo da forma como responde ao tratamento, o seu médico poderá prescrever uma dose superior de 300 mg, uma vez por dia. O seu médico poderá prescrever Sprimeo em associação com outro medicamento utilizado para tratar a hipertensão.

Modo de administração

Recomenda-se tomar os comprimidos com um pouco de água. Deve tomar Sprimeo uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar Sprimeo com sumo de toranja.

Se tomar mais Sprimeo do que deveria

Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico. Pode necessitar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar Sprimeo

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Sprimeo, tome-a assim que se lembrar e a dose seguinte à hora a que a deveria tomar. No entanto, se se lembrar quase à hora em que deveria tomar a dose seguinte tome apenas essa. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Sprimeo pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico. Pode ter de parar de tomar Sprimeo.

Frequentes (que afectam menos de 1 em 10 doentes): diarreia, dor nas articulações (artralgia), nível alto de potássio no sangue, tonturas.

Pouco frequentes (que afectam menos de 1 em 100 doentes): erupção na pele (isto pode também ser um sinal de reacções alérgicas ou angioedema – ver efeitos secundários “Raros” abaixo), problemas renais incluindo insuficiência renal aguda (redução significativa na urina), inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico), reacções na pele graves (necrólise epidérmica tóxica e reacções

da mucosa oral – vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre), tensão arterial baixa.

Raros (afectam menos de 1 em 1.000 doentes): reacções alérgicas (hipersensibilidade) e angioedema (os sintomas que podem incluir dificuldade em respirar ou engolir, erupção na pele, comichão, urticária ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua, tonturas), aumento dos níveis de creatinina no sangue.

5. COMO CONSERVAR SPRIMEO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Sprimeo após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Sprimeo

- A substância activa é aliscireno (como hemifumarato) 300 mg.
- Os outros componentes são crospovidona, hipromelose, estearato de magnésio, macrogol, celulose microcristalina, povidona, sílica coloidal anidra, talco, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro negro (E 172), óxido de ferro vermelho (E 172).

Qual o aspecto de Sprimeo e conteúdo da embalagem

Sprimeo 300 mg é um comprimido vermelho claro, biconvexo, ovaloide, com impressão “IU” numa face e “NVR” na outra face.

Sprimeo está disponível em embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos. Embalagens múltiplas contendo 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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.

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma

Tel.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.

Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited

Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.

Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2298 3217

Nederland

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS

Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.

Tel: +351 21 000 8600

Romania

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado