

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spimeo 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ljust rosa, bikonvex, rund tablett, präglad med "IL" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Rekommenderad dos av Spimeo är 150 mg en gång om dagen. Hos patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll av blodtrycket, kan dosen ökas till 300 mg en gång om dagen.

Den antihypertensiva effekten inträffar huvudsakligen inom två veckor (85-90 %) efter start av behandling med 150 mg en gång om dagen.

Spimeo kan användas ensamt eller i kombination med andra antihypertensiva medel med undantag för användning i kombination med angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.1).

Spimeo ska tas en gång dagligen tillsammans med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Grapefruktjuice ska inte tas tillsammans med Spimeo.

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttlig nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2). Spimeo rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig användning av Spimeo med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter (över 65 år)

Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos äldre patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Barn (yngre än 18 år)

Primeo rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.

Angioödem i samband med tidigare behandling med aliskiren.

Under andra och tredje trimestern vid graviditet (se avsnitt 4.6).

Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itraconazol, två mycket kraftiga hämmare av P-gp och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med allvarlig, kronisk hjärtsvikt (New York Heart Association- [NYHA-] grad III-IV).

Om kraftig och ihållande diarré uppstår bör behandlingen med Primeo avbrytas.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotension, synkope, stroke, hyperkalemi och förändringar i njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats bland känsliga individer, speciellt vid kombinationer med olika läkemedel som påverkar detta systemet (se avsnitt 5.1). Dubbel renin-angiotensin-aldosteronsystem-blockad genom att kombinera aliskiren med en angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller en angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) är därför inte rekommenderat.

Användning av aliskiren i kombination med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Angioödem

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, har angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats med aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iakttas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om angioödem inträffar, ska behandling med Primeo upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Hos markant dehydrerade patienter och/eller patienter med markanta natriumförluster (t ex de som får höga doser av diuretika) kan symtomatisk hypotoni inträffa efter start av behandling med Sprimeo. Detta tillstånd ska åtgärdas före administrering av Sprimeo eller också ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning.

Nedsatt njurfunktion

Kliniska studier av Sprimeo har inte utförts på hypertoniker med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatinivärde $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinnor och $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos män och/eller uppskattad GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), patienter som tidigare genomgått dialysbehandling eller visat tecken på njursyndrom eller renovaskulär hypertoni. Sprimeo rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, bör man vara försiktig när aliskiren ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar, osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer, bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Ökningar av kaliumhalten i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa ökningar kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig.

Njurartärstenos

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Sprimeo på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenos vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Måttliga hämmare av P-gp

Samtidig behandling med aliskiren 300 mg och ketokonazol 200 mg eller verapamil 240 mg resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och måttliga hämmare av P-gp t ex ketokonazol eller verapamil (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier inkluderar acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat och hydroklortiazid. Inga interaktioner har identifierats.

Samtidig administrering av aliskiren och antingen metformin ($\downarrow 28 \%$), amlodipin ($\uparrow 29 \%$) eller cimetidin ($\uparrow 19 \%$) ledde till förändrade C_{max} - eller AUC-värden för Sprimeo om 20-30 %. Vid administrering tillsammans med atorvastatin ökade AUC- och C_{max} -värdena för Sprimeo vid steady state med 50 %. Samtidig administrering av Sprimeo hade ingen signifikant påverkan på

farmakokinetiken hos atorvastatin, metformin eller amlodipin. Därför behöver inte dosen justeras för Sprimeo eller dessa samtidigt administrerade läkemedel.

Sprimeo kan minska biotillgängligheten något för digoxin och verapamil.

Hos försöksdjur har det visat sig att P-gp är av avgörande betydelse för Sprimeo biotillgänglighet. P-gp-inducerare (johannesört, rifampicin) kan därför minska biotillgängligheten för Sprimeo.

CYP450-interaktioner

Aliskiren hämmar inte CYP450-isoenzymerna CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A. Aliskiren inducerar inte CYP3A4. Därför förväntas inte aliskiren påverka den systemiska tillgängligheten av substanser som hämmar, inducerar eller metaboliseras av dessa enzymer. Aliskiren metaboliseras minimalt av cytokrom P450-enzymerna. Därför förväntas inga interaktioner på grund av hämning eller inducering av CYP450-isoenzymerna. CYP3A4-hämmare påverkar emellertid även ofta P-gp. En ökad exponering för aliskiren kan därför förväntas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, som även hämmar P-gp (se Interaktioner med P-glykoprotein nedan).

Interaktioner med P-glykoprotein

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren. Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade biotillgängligheten av aliskiren med cirka 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av Sprimeo. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka vävnad-till-plasmakoncentrationsförhållandena. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

Kraftiga hämmare av P-gp

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itrakonazol (100 mg) AUC och C_{max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Måttliga hämmare av P-gp

Samtidig behandling med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet skall därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

Substrat för eller svaga hämmare av P-gp

Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och C_{max} för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %.

Hämmare av organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare)

Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid samtidig administrering (se interaktion med Grapefruktjuice).

Furosemid

När aliskiren gavs tillsammans med furosemid minskade AUC- och C_{\max} -värdena för furosemid med 28 % respektive 49 %. Övervakning av effekterna rekommenderas därför vid behandlingsstart och vid justering av dosen av furosemid, för att undvika eventuellt underutnyttjande i kliniska situationer med övermängd av vätska.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID)

Liksom andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling med aliskiren och NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför kräver kombinationen av aliskiren med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum

Samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t ex kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) kan leda till ökning i kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iaktas.

Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Grapefruktjuice

Intag av grapefruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{\max} för aliskiren. Samtidig behandling med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med grapefruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför, på grund av risken för terapivikt, ska grapefruktjuice inte tas tillsammans med Sprimeo.

Warfarin

Sprimeo effekter på farmakokinetiken för warfarin har inte utvärderats.

Födointag

Måltider med ett högt fettinnehåll har visat sig minska absorptionen av Sprimeo avsevärt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Sprimeo har inte visat teratogen effekt hos råttor eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på RAAS har orsakat grava fostermissbildningar och neonatal död. Liksom andra läkemedel som verkar direkt på RAAS ska Sprimeo inte användas under första trimestern av graviditeten eller av kvinnor som planerar graviditet och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3). Vid förskrivning av läkemedel som verkar på RAAS till kvinnor i fertil ålder bör läkaren informera om de potentiella riskerna med detta läkemedel under graviditet. Om graviditet upptäcks under behandlingens gång bör Sprimeo således utsättas.

Amning

Det är inte känt om aliskiren utsöndras i human bröstmjölk. Sprimeo har återfunnits i mjölken hos diande råttor. Användning av Sprimeo är därför inte att rekommendera till kvinnor som ammar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste dock hänsyn tas till att yrsel eller trötthet emellanåt kan uppträda när man tar läkemedel mot hypertoni. Sprimeo

har försumbar effekt på förmågan att köra och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerheten hos Sprimeo har studerats hos fler än 7 800 patienter, varav fler än 2 300 har behandlats i över 6 månader och fler än 1 200 i över 1 år. Förekomsten av biverkningar visade inte något samband med kön, ålder, BMI, ras eller etnisk tillhörighet. Behandling med Sprimeo resulterade i en total förekomst av biverkningar som liknade den som sågs vid placebo i doser upp till 300 mg.

Biverkningarna var vanligen lätta och övergående till sin natur och krävde endast sällan utsättande av behandlingen. Den vanligaste biverkningen är diarré.

Biverkningarna i Tabell 1 är indelade enligt följande konvention om frekvens, de vanligaste först: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Yrsel
Blodkärll	
Mindre vanliga:	Hypotension
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Diarré
Immunsystemet	
Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Utslag, allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och orala slemhinnereaktioner
Sällsynta:	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Artralgi
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Akut njursvikt, nedsatt njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Perifert ödem
Undersökningar	
Vanliga:	Hyperkalemi
Sällsynta:	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit
Sällsynta:	Förhöjt kreatinin

Angioödem och överkänslighetsreaktioner har förekommit vid behandling med aliskiren. I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning. Ett antal av dessa patienter hade tidigare haft angioödem eller symtom på angioödem, som i vissa fall haft samband med intag av andra läkemedel som orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Överkänslighetsreaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning.

Om några tecken uppstår som tyder på en överkänslighetsreaktion/angioödem (framförallt svårigheter

att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Laboratoriefynd

I kontrollerade kliniska prövningar med Sprimeo var kliniskt relevanta förändringar i de vanliga laboratorieparametrarna mindre vanliga. I kliniska studier på hypertoniker hade Sprimeo inga kliniskt viktiga effekter på total kolesterol, HDL-C, fastetriglycerider, fasteglukos eller urinsyra.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i hemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter utsatte behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedel som verkar på renin-angiotensinsystemet, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium: Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Vid uppföljning efter godkännandet för försäljning har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4). Det har också förekommit rapporter om perifera ödem, förhöjt kreatinin och allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och orala slemhinnereaktioner.

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data om överdosering på människa. Det vanligaste tecknet på överdosering torde vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt. Om symtomatisk hypotoni skulle inträffa bör stödjande behandling insättas.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (<2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Reninhämmare, ATC-kod C09XA02

Aliskiren är en oralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant renin.

Genom hämning av enzymet renin hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedel som hämmar RAAS (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med 50-80 % vid behandling av hypertoniker med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva medel. Den kliniska betydelsen av skillnaderna i PRA-effekt är för närvarande inte känd.

Hypertoni

Hos hypertoniker som fick 150 mg och 300 mg Sprimeo en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket, vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med genomsnittligt maximal-dal-förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten styrktes under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Sprimeo har studerats hos 1 864 patienter 65 år eller äldre samt hos 426 patienter 75 år eller äldre.

Studier av Sprimeo i monoterapi har visat blodtryckssänkande effekter jämförbara med andra klasser av antihypertensiva medel, inklusive ACE-hämmare och ARB. Jämfört med ett diuretikum (hydroklortiazid) sänkte Sprimeo 300 mg det systoliska/diastoliska blodtrycket med 17,0/12,3 mmHg, jämfört med 14,4/10,5 mmHg för hydroklortiazid 25 mg efter 12 veckors behandling.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga där Sprimeo har kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid, kalciumflödeshämmaren amlodipin och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer tolererades väl. Sprimeo inducerade en additiv blodtryckssänkande effekt när det kombinerades med hydroklortiazid. Hos patienter som inte svarade tillräckligt på 5 mg av kalciumflödeshämmaren amlodipin sågs en blodtryckssänkande effekt vid tillägg av Sprimeo 150 mg som liknade den som uppnåddes genom att öka amlodipindosen till 10 mg. Lägre frekvens av ödem sågs dock (2,1 % för aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg, jämfört med 11,2 % för amlodipin 10 mg).

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritstudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid vald dosering och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva äldre (≥ 65 år) och gamla patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter.

Hos överviktiga hypertoniker, som inte svarade tillräckligt på hydroklortiazid 25 mg, gav tilläggsbehandling med 300 mg Sprimeo en ytterligare blodtryckssänkning, som var jämförbar med tilläggsbehandling med irbesartan 300 mg eller amlodipin 10 mg.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvensen har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Kraftig hypotoni var mindre vanligt (0,1 %) hos patienter med okomplicerad hypertoni, som fick behandling med Sprimeo ensamt. Hypotoni var också mindre vanligt (<1 %) vid kombinationsbehandling med andra antihypertensiva medel. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, gav inte tillägg av aliskiren till en standardbehandling någon fördel jämfört med placebo, med avseende på ventrikulär remodelering, bedömd främst av slutlig, systolisk vänsterkammarmyolym.

Den kombinerade frekvensen av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivande vid plötslig död var likartad i aliskirengruppen och

placebogruppen. Emellertid, hos patienter som får aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotension och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR <60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. Preliminära studieresultat indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,09 till förmån för placebo (95 % -igt konfidensintervall: 0,97, 1,22, 2-sidigt p= 0,17). Dessutom, observerades en ökad förekomst av allvarliga biverkningar med aliskiren jämfört med placebo vid renala komplikationer (4,7 % mot 3,3 %), hyperkalemi (36,9 % mot 27,1 %), hypotension (18,4 % mot 14,6 %) och stroke (2,7 % mot 2,0 %). Den ökande förekomsten av icke-dödlig stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Nyttoeffekterna av Sprimeo på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet samt skador på målorgan är för närvarande okända.

Kardiell elektrofysiologi

I en randomiserad, dubbelblind, placebojämförande och kontrollerad studie som använde standard- och Holter-EKG rapporterades ingen effekt på QT-intervall.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är 2-3 %. Måltider med ett högt fetthinnehåll minskar C_{max} med 85 % och AUC med 70 %. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång om dagen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbindning är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och elimination

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel i feces (78 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittligt plasmaclearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet/Icke-linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 till 600 mg, resulterade en dubbling av dosen i en 2,3 och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{max}. Vid steady-state kan icke-linjäriteten vara mer uttalad. De mekanismer som orsakat avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Egenskaper hos patienterna

Aliskiren är effektivt vid behandling en gång om dagen av vuxna hypertoniker, oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

AUC är 50 % högre hos äldre patienter (> 65 år) än hos yngre försökspersoner. Kön, vikt och etniskt ursprung har ingen klinisk relevant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren.

Aliskirens farmakokinetik har studerats hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens. De relativa AUC- och C_{max} -värdena för aliskiren hos studiepatienter med nedsatt njurfunktion låg på mellan 0,8 och dubbelt så höga nivåer som hos friska studiepatienter efter en engångsbehandling och vid steady state. Dessa förändringar som iakttagits stod dock inte i relation till allvarlighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Ingen justering av den initiala dosen av Sprimeo krävs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Sprimeo rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig användning av Sprimeo med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Aliskirens farmakokinetik påverkades inte signifikant hos patienter med lätt till svår leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av aliskiren hos patienter med lätt till svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eventuell karcinogenicitet har bedömts i en 2-årsstudie på råtta och i en 6-månaders, transgen studie på mus. Ingen karcinogenicitet har upptäckts. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cecal adenokarcinom har noterats hos råtta vid en dos om 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Även om aliskiren har en känd retningsförmåga betraktades de säkerhetsmarginaler som erhållits hos människa vid dosen 300 mg i en studie på friska frivilliga som tillräckliga vid 9-11-faldighet, baserat på koncentrationerna i feces, eller vid 6-faldighet, baserat på koncentrationerna i slemhinnorna, i jämförelse med 250 mg/kg/dag i karcinogenicitetsstudien på råtta.

Aliskiren saknade mutagen potential i mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. Prövningarna inkluderade *in vitro*-tester på bakterie- och däggdjursceller samt *in vivo*-bedömningar på råtta.

Reproduktionstoxikologiska studier med aliskiren visade inte några tecken på toxicitet eller teratogenicitet hos embryo/foster vid doser upp till 600 mg/kg/dag på råtta eller 100 mg/kg/dag på kanin. Fertiliteten och prenatal/postnatal utveckling var opåverkade hos råtta vid doser upp till 250 mg/kg/dag. Doserna på råtta och kanin gav 1-4 respektive 5 gånger högre systemisk exponering än maximalt rekommenderad dos till människa (300 mg).

Farmakologiska säkerhetsstudier avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Krospovidon
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Hypromellos
Makrogol
Talk
Svart järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar i PA/Aluminium/PVC – Aluminium:
Förpackningar innehållande 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter.
Förpackningar innehållande 84 (3x28), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter är multiförpackningar.

Blisterförpackningar i PVC/Polyklortrifluoreten (PCTFE) – Aluminium:
Förpackningar innehållande 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 eller 280 tabletter.
Förpackningar innehållande 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter är multiförpackningar.
Förpackningar innehållande 56 eller 98 (2x49) tabletter är perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/407/001-010

EU/1/07/407/021-030

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

22.08.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sprimeo 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ljust röd, bikonvex, oval tablett, präglad med "IU" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Rekommenderad dos av Sprimeo är 150 mg en gång om dagen. Hos patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll av blodtrycket, kan dosen ökas till 300 mg en gång om dagen.

Den antihypertensiva effekten inträffar huvudsakligen inom två veckor (85-90 %) efter start av behandling med 150 mg en gång om dagen.

Sprimeo kan användas ensamt eller i kombination med andra antihypertensiva medel med undantag för användning i kombination med angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.1).

Sprimeo ska tas en gång dagligen tillsammans med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Grapefruktjuice ska inte tas tillsammans med Sprimeo.

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2). Sprimeo rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig användning av Sprimeo med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter (över 65 år)

Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos äldre patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Barn (yngre än 18 år)

Primeo rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.

Angioödem i samband med tidigare behandling med aliskiren.

Under andra och tredje trimestern vid graviditet (se avsnitt 4.6).

Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itrakonazol, två mycket kraftiga hämmare av P-gp och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med allvarlig, kronisk hjärtsvikt (New York Heart Association- [NYHA-] grad III-IV).

Om kraftig och ihållande diarré uppstår bör behandlingen med Primeo avbrytas.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotension, synkope, stroke, hyperkalemi och förändringar i njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats bland känsliga individer, speciellt vid kombinationer med olika läkemedel som påverkar detta systemet (se avsnitt 5.1). Dubbel renin-angiotensin-aldosteronsystem-blockad genom att kombinera aliskiren med en angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller en angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) är därför inte rekommenderat.

Användning av aliskiren i kombination med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Angioödem

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, har angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats med aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iakttas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om angioödem inträffar, ska behandling med Primeo upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Hos markant dehydrerade patienter och/eller patienter med markanta natriumförluster (t ex de som får höga doser av diuretika) kan symtomatisk hypotoni inträffa efter start av behandling med Sprimeo. Detta tillstånd ska åtgärdas före administrering av Sprimeo eller också ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning.

Nedsatt njurfunktion

Kliniska studier av Sprimeo har inte utförts på hypertoniker med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatinivärde $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinnor och $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos män och/eller uppskattad GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), patienter som tidigare genomgått dialysbehandling eller visat tecken på njursyndrom eller renovaskulär hypertoni. Sprimeo rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, bör man vara försiktig när aliskiren ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar, osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer, bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Ökningar av kaliumhalten i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa ökningar kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig.

Njurartärstenos

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Sprimeo på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenos vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Måttliga hämmare av P-gp

Samtidig behandling med aliskiren 300 mg och ketokonazol 200 mg eller verapamil 240 mg resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och måttliga hämmare av P-gp t ex ketokonazol eller verapamil (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier inkluderar acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat och hydroklortiazid. Inga interaktioner har identifierats.

Samtidig administrering av aliskiren och antingen metformin ($\downarrow 28 \%$), amlodipin ($\uparrow 29 \%$) eller cimetidin ($\uparrow 19 \%$) ledde till förändrade C_{max} - eller AUC-värden för Sprimeo om 20-30 %. Vid administrering tillsammans med atorvastatin ökade AUC- och C_{max} -värdena för Sprimeo vid steady state med 50 %. Samtidig administrering av Sprimeo hade ingen signifikant påverkan på

farmakokinetiken hos atorvastatin, metformin eller amlodipin. Därför behöver inte dosen justeras för Sprimeo eller dessa samtidigt administrerade läkemedel.

Sprimeo kan minska biotillgängligheten något för digoxin och verapamil.

Hos försöksdjur har det visat sig att P-gp är av avgörande betydelse för Sprimeo biotillgänglighet. P-gp-inducerare (johannesört, rifampicin) kan därför minska biotillgängligheten för Sprimeo.

CYP450-interaktioner

Aliskiren hämmar inte CYP450-isoenzymerna CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A. Aliskiren inducerar inte CYP3A4. Därför förväntas inte aliskiren påverka den systemiska tillgängligheten av substanser som hämmar, inducerar eller metaboliseras av dessa enzymer. Aliskiren metaboliseras minimalt av cytochrom P450-enzymerna. Därför förväntas inga interaktioner på grund av hämning eller inducering av CYP450-isoenzymerna. CYP3A4-hämmare påverkar emellertid även ofta P-gp. En ökad exponering för aliskiren kan därför förväntas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, som även hämmar P-gp (se Interaktioner med P-glykoprotein nedan).

Interaktioner med P-glykoprotein

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren. Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade biotillgängligheten av aliskiren med cirka 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av Sprimeo. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka vävnad-till-plasmakoncentrationsförhållandena. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

Kraftiga hämmare av P-gp

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itrakonazol (100 mg) AUC och C_{max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Måttliga hämmare av P-gp

Samtidig behandling med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet skall därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

Substrat för eller svaga hämmare av P-gp

Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och C_{max} för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %.

Hämmare av organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare)

Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid samtidig administrering (se interaktion med Grapefruktjuice).

Furosemid

När aliskiren gavs tillsammans med furosemid minskade AUC- och C_{\max} -värdena för furosemid med 28 % respektive 49 %. Övervakning av effekterna rekommenderas därför vid behandlingsstart och vid justering av dosen av furosemid, för att undvika eventuellt underutnyttjande i kliniska situationer med övermängd av vätska.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID)

Liksom andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling med aliskiren och NSAID resultera i ytterligare försämrade njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför kräver kombinationen av aliskiren med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum

Samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t ex kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) kan leda till ökning i kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iaktas.

Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Grapefruktjuice

Intag av grapefruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{\max} för aliskiren. Samtidig behandling med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med grapefruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför, på grund av risken för terapivikt, ska grapefruktjuice inte tas tillsammans med Sprimeo.

Warfarin

Sprimeo effekter på farmakokinetiken för warfarin har inte utvärderats.

Födointag

Måltider med ett högt fettinnehåll har visat sig minska absorptionen av Sprimeo avsevärt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Sprimeo har inte visat teratogen effekt hos råttor eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på RAAS har orsakat grava fostermissbildningar och neonatal död. Liksom andra läkemedel som verkar direkt på RAAS ska Sprimeo inte användas under första trimestern av graviditeten eller av kvinnor som planerar graviditet och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3). Vid förskrivning av läkemedel som verkar på RAAS till kvinnor i fertil ålder bör läkaren informera om de potentiella riskerna med detta läkemedel under graviditet. Om graviditet upptäcks under behandlingens gång bör Sprimeo således utsättas.

Amning

Det är inte känt om aliskiren utsöndras i human bröstmjolk. Sprimeo har återfunnits i mjölken hos diande råttor. Användning av Sprimeo är därför inte att rekommendera till kvinnor som ammar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste dock hänsyn tas till att yrsel eller trötthet emellanåt kan uppträda när man tar läkemedel mot hypertoni. Sprimeo

har försumbar effekt på förmågan att köra och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerheten hos Sprimeo har studerats hos fler än 7 800 patienter, varav fler än 2 300 har behandlats i över 6 månader och fler än 1 200 i över 1 år. Förekomsten av biverkningar visade inte något samband med kön, ålder, BMI, ras eller etnisk tillhörighet. Behandling med Sprimeo resulterade i en total förekomst av biverkningar som liknade den som sågs vid placebo i doser upp till 300 mg.

Biverkningarna var vanligen lätta och övergående till sin natur och krävde endast sällan utsättande av behandlingen. Den vanligaste biverkningen är diarré.

Biverkningarna i Tabell 1 är indelade enligt följande konvention om frekvens, de vanligaste först: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Yrsel
Blodkärl	
Mindre vanliga:	Hypotension
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Diarré
Immunsystemet	
Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Utslag, allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och orala slemhinnereaktioner
Sällsynta:	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Artralgi
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Akut njursvikt, nedsatt njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Perifert ödem
Undersökningar	
Vanliga:	Hyperkalemi
Sällsynta:	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit
Sällsynta:	Förhöjt kreatinin

Angioödem och överkänslighetsreaktioner har förekommit vid behandling med aliskiren. I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning. Ett antal av dessa patienter hade tidigare haft angioödem eller symtom på angioödem, som i vissa fall haft samband med intag av andra läkemedel som orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Överkänslighetsreaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning.

Om några tecken uppstår som tyder på en överkänslighetsreaktion/angioödem (framförallt svårigheter

att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Laboratoriefynd

I kontrollerade kliniska prövningar med Sprimeo var kliniskt relevanta förändringar i de vanliga laboratorieparametrarna mindre vanliga. I kliniska studier på hypertoniker hade Sprimeo inga kliniskt viktiga effekter på total kolesterol, HDL-C, fastetriglycerider, fasteglukos eller urinsyra.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i hemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter utsatte behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedel som verkar på renin-angiotensinsystemet, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium: Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Vid uppföljning efter godkännandet för försäljning har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4). Det har också förekommit rapporter om perifera ödem, förhöjt kreatinin och allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och orala slemhinnereaktioner.

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data om överdosering på människa. Det vanligaste tecknet på överdosering torde vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt. Om symtomatisk hypotoni skulle inträffa bör stödjande behandling insättas.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (<2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Reninhämmare, ATC-kod C09XA02

Aliskiren är en oralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant renin.

Genom hämning av enzymet renin hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedel som hämmar RAAS (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med 50-80 % vid behandling av hypertoniker med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva medel. Den kliniska betydelsen av skillnaderna i PRA-effekt är för närvarande inte känd.

Hypertoni

Hos hypertoniker som fick 150 mg och 300 mg Sprimeo en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket, vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med genomsnittligt maximal-dal-förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten styrktes under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Sprimeo har studerats hos 1 864 patienter 65 år eller äldre samt hos 426 patienter 75 år eller äldre.

Studier av Sprimeo i monoterapi har visat blodtryckssänkande effekter jämförbara med andra klasser av antihypertensiva medel, inklusive ACE-hämmare och ARB. Jämfört med ett diuretikum (hydroklortiazid) sänkte Sprimeo 300 mg det systoliska/diastoliska blodtrycket med 17,0/12,3 mmHg, jämfört med 14,4/10,5 mmHg för hydroklortiazid 25 mg efter 12 veckors behandling.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga där Sprimeo har kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid, kalciumflödeshämmaren amlodipin och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer tolererades väl. Sprimeo inducerade en additiv blodtryckssänkande effekt när det kombinerades med hydroklortiazid. Hos patienter som inte svarade tillräckligt på 5 mg av kalciumflödeshämmaren amlodipin sågs en blodtryckssänkande effekt vid tillägg av Sprimeo 150 mg som liknade den som uppnåddes genom att öka amlodipindosen till 10 mg. Lägre frekvens av ödem sågs dock (2,1 % för aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg, jämfört med 11,2 % för amlodipin 10 mg).

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritstudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid vald dosering och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva äldre (≥ 65 år) och gamla patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter.

Hos överviktiga hypertoniker, som inte svarade tillräckligt på hydroklortiazid 25 mg, gav tilläggsbehandling med 300 mg Sprimeo en ytterligare blodtryckssänkning, som var jämförbar med tilläggsbehandling med irbesartan 300 mg eller amlodipin 10 mg.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvensen har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Kraftig hypotoni var mindre vanligt (0,1 %) hos patienter med okomplicerad hypertoni, som fick behandling med Sprimeo ensamt. Hypotoni var också mindre vanligt (<1 %) vid kombinationsbehandling med andra antihypertensiva medel. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, gav inte tillägg av aliskiren till en standardbehandling någon fördel jämfört med placebo, med avseende på ventrikulär remodelering, bedömd främst av slutlig, systolisk vänsterkammarmyck.

Den kombinerade frekvensen av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivande vid plötslig död var likartad i aliskirengruppen och

placebogruppen. Emellertid, hos patienter som får aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotension och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR <60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. Preliminära studieresultat indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,09 till förmån för placebo (95 % -igt konfidensintervall: 0,97, 1,22, 2-sidigt p= 0,17). Dessutom, observerades en ökad förekomst av allvarliga biverkningar med aliskiren jämfört med placebo vid renala komplikationer (4,7 % mot 3,3 %), hyperkalemi (36,9 % mot 27,1 %), hypotension (18,4 % mot 14,6 %) och stroke (2,7 % mot 2,0 %). Den ökande förekomsten av icke-dödlig stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Nyttoeffekterna av Sprimeo på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet samt skador på målorgan är för närvarande okända.

Kardiell elektrofysiologi

I en randomiserad, dubbelblind, placebojämförande och kontrollerad studie som använde standard- och Holter-EKG rapporterades ingen effekt på QT-intervall.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är 2-3 %. Måltider med ett högt fetthinnehåll minskar C_{max} med 85 % och AUC med 70 %. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång om dagen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbindning är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och elimination

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel i feces (78 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittligt plasmaclearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet/Icke-linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 till 600 mg, resulterade en dubbling av dosen i en 2,3 och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{max}. Vid steady-state kan icke-linjäriteten vara mer uttalad. De mekanismer som orsakat avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Egenskaper hos patienterna

Aliskiren är effektivt vid behandling en gång om dagen av vuxna hypertoniker, oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

AUC är 50 % högre hos äldre patienter (> 65 år) än hos yngre försökspersoner. Kön, vikt och etniskt ursprung har ingen klinisk relevant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren.

Aliskirens farmakokinetik har studerats hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens. De relativa AUC- och C_{max} -värdena för aliskiren hos studiepatienter med nedsatt njurfunktion låg på mellan 0,8 och dubbelt så höga nivåer som hos friska studiepatienter efter en engångsbehandling och vid steady state. Dessa förändringar som iakttagits stod dock inte i relation till allvarlighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Ingen justering av den initiala dosen av Sprimeo krävs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Sprimeo rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig användning av Sprimeo med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Aliskirens farmakokinetik påverkades inte signifikant hos patienter med lätt till svår leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av aliskiren hos patienter med lätt till svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eventuell karcinogenicitet har bedömts i en 2-årsstudie på råtta och i en 6-månaders, transgen studie på mus. Ingen karcinogenicitet har upptäckts. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cecal adenokarcinom har noterats hos råtta vid en dos om 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Även om aliskiren har en känd retningsförmåga betraktades de säkerhetsmarginaler som erhållits hos människa vid dosen 300 mg i en studie på friska frivilliga som tillräckliga vid 9-11-faldighet, baserat på koncentrationerna i feces, eller vid 6-faldighet, baserat på koncentrationerna i slemhinnorna, i jämförelse med 250 mg/kg/dag i karcinogenicitetsstudien på råtta.

Aliskiren saknade mutagen potential i mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. Prövningarna inkluderade *in vitro*-tester på bakterie- och däggdjursceller samt *in vivo*-bedömningar på råtta.

Reproduktionstoxikologiska studier med aliskiren visade inte några tecken på toxicitet eller teratogenicitet hos embryo/foster vid doser upp till 600 mg/kg/dag på råtta eller 100 mg/kg/dag på kanin. Fertiliteten och prenatal/postnatal utveckling var opåverkade hos råtta vid doser upp till 250 mg/kg/dag. Doserna på råtta och kanin gav 1-4 respektive 5 gånger högre systemisk exponering än maximalt rekommenderad dos till människa (300 mg).

Farmakologiska säkerhetsstudier avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Krospovidon
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Hypromellos
Makrogol
Talk
Svart järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar i PA/Aluminium/PVC – Aluminium:
Förpackningar innehållande 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter.
Förpackningar innehållande 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter är multiförpackningar.

Blisterförpackningar i PVC/Polyklorotrifluoreten (PCTFE) – Aluminium:
Förpackningar innehållande 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 eller 280 tabletter.
Förpackningar innehållande 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter är multiförpackningar.
Förpackningar innehållande 56 eller 98 (2x49) tabletter är perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

22.08.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

•

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning, finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivna i farmakovigilansplanen, som överenskommit i riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen som Kommittén för humanläkemedel (CHMP) kommit överens om.

Enligt CHMPs riktlinje för riskhanteringssystem för humanläkemedel ska uppdaterade riskhanteringsplaner lämnas in samtidigt som nästa periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- när ny information erhålls som kan påverka läkemedlets befintliga riskprofil (Safety Specification), farmakovigilansplan eller riskminimeringsåtgärder.
- inom 60 dagar efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har uppnåtts.
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

• **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

• **VILLKOR ATT GENOMFÖRA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Inom den fastställda tidsfristen, ska innehavaren av godkännandet fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Innehavaren av godkännandet för försäljning ska framföra de finala resultaten och studierapporten för den aktiva behandlingsfasen för ALTITUDE-studien när detta finns tillgängligt.	31 juli 2012
Innehavaren av godkännandet för försäljning ska framföra en uppdaterad	Inom en

riskminimeringsplan (RMP) som adekvat beskriver alla säkerhetsproblem, farmakovigilansaktiviteter och åtgärder för att identifiera, karakterisera, förhindra eller minimera risker.	månad efter mottaget kommissionsbeslut
---	--

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

VIKBAR KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING MED BLISTER I PA/ALU/PVC

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Primeo 150 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Primeo 150 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

VIKBAR KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING MED BLISTER I PCTFE/PVC

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Primeo 150 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/407/021	14 filmdragerade tabletter
EU/1/07/407/022	28 filmdragerade tabletter
EU/1/07/407/023	30 filmdragerade tabletter
EU/1/07/407/024	50 filmdragerade tabletter
EU/1/07/407/025	56 filmdragerade tabletter
EU/1/07/407/026	56 filmdragerade tabletter (perforerade endosblister)
EU/1/07/407/027	90 filmdragerade tabletter
EU/1/07/407/028	98 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sprimeo 150 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

BLISTER (KALENDER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Primeo 150 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX) MED BLISTER I PA/ALU/PVC

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Primeo 150 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
28 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 28 tabletter.
49 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sprimeo 150 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK (INKLUSIVE BLUE BOX) MED BLISTER I PA/ALU/PVC

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Sprimeo 150 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

84 filmdragerade tabletter
Multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 28 tabletter.
98 filmdragerade tabletter
Multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
280 filmdragerade tabletter
Multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sprimeo 150 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX) MED BLISTER I PCTFE/PVC

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Sprimeo 150 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
49 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/407/029
EU/1/07/407/030

98 filmdragerade tabletter (2x49) (perforerade endosblister)
280 filmdragerade tabletter (20x14)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sprimeo 150 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK (INKLUSIVE BLUE BOX) MED BLISTER I PCTFE/PVC

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Sprimeo 150 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

280 filmdragerade tabletter
Multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
98 filmdragerade tabletter
Multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/407/029	98 filmdragerade tabletter (2x49) (perforerade endosblister)
EU/1/07/407/030	280 filmdragerade tabletter (20x14)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sprimeo 150 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

VIKBAR KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING MED BLISTER I PA/ALU/PVC

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Primeo 300 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sprimeo 300 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

VIKBAR KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING MED BLISTER I PCTFE/PVC

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Primeo 300 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/407/031	14 filmdragerade tabletter
EU/1/07/407/032	28 filmdragerade tabletter
EU/1/07/407/033	30 filmdragerade tabletter
EU/1/07/407/034	50 filmdragerade tabletter
EU/1/07/407/035	56 filmdragerade tabletter
EU/1/07/407/036	56 filmdragerade tabletter (perforerade endosblister)
EU/1/07/407/037	90 filmdragerade tabletter
EU/1/07/407/038	98 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sprimeo 300 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

BLISTER (KALENDER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Primeo 300 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX) MED BLISTER I PA/ALU/PVC

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Primeo 300 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
28 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 28 tabletter.
30 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 30 tabletter.
49 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sprimeo 300 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK (INKLUSIVE BLUE BOX) MED BLISTER I PA/ALU/PVC

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Sprimeo 300 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

84 filmdragerade tabletter
Multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 28 tabletter.
90 filmdragerade tabletter
Multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 30 tabletter.
98 filmdragerade tabletter
Multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
280 filmdragerade tabletter
Multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANYVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Primeo 300 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX) MED BLISTER I PCTFE/PVC

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Sprimeo 300 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
49 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/407/039	98 filmdragerade tabletter (2x49) (perforerade endosblister)
EU/1/07/407/040	280 filmdragerade tabletter (20x14)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sprimeo 300 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK (INKLUSIVE BLUE BOX) MED BLISTER I PCTFE/PVC

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Sprimeo 300 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

280 filmdragerade tabletter
Multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
98 filmdragerade tabletter
Multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/407/039	98 filmdragerade tabletter (2x49) (perforerade endosblister)
EU/1/07/407/040	280 filmdragerade tabletter (20x14)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sprimeo 300 mg

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Primeo 150 mg filmdragerade tabletter

Aliskiren

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Primeo är och vad det används för
2. Innan du tar Primeo
3. Hur du tar Primeo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Primeo ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD PRIMEO ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Primeo tillhör en ny läkemedelsklass som kallas reninhämmare. Primeo hjälper till att sänka högt blodtryck. Reninhämmare minskar mängden angiotensin II som kroppen kan producera. Angiotensin II drar ihop blodkärlen, vilket ökar blodtrycket. Genom att minska mängden angiotensin II kan blodkärlen slappna av, och blodtrycket sänks.

Högt blodtryck ökar belastningen på hjärtat och blodkärlen. Om detta fortsätter under en längre tid kan blodkärlen i hjärnan, hjärtat och njurarna skadas och leda till stroke, hjärtsvikt, hjärtattack eller njursvikt. Genom att sänka blodtrycket till normal nivå minskar risken för att få dessa sjukdomar.

2. INNAN DU TAR PRIMEO

Ta inte Primeo

- om du är allergisk (överkänslig) mot aliskiren eller mot något av övriga innehållsämnen i Primeo. Om du tror att du kan vara allergisk, fråga läkare om råd.
- om du har haft följande former av angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga):
 - angioödem när du tar aliskiren
 - ärftligt angioödem
 - angioödem utan känd orsak.
- händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga) när du tar aliskiren.
- under de sista sex månaderna av graviditeten eller om du ammar, se ”Graviditet och amning”.
- om du tar ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning eller för andra åkommor, t ex reumatoid artrit eller atopisk dermatit) , itraconazol (ett läkemedel som används för att behandla svampinfektioner) eller kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytm).
- om du har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion och om du behandlas med någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril, osv.

eller

- en "angiotensin-II-receptorblockerare" såsom valsartan, telmisartan, irbesartan, osv.

Var särskilt försiktig med Sprimeo

- om du tar diuretikum (en typ av läkemedel som också kallas för "vattendrivande" tabletter, som ökar mängden urin du producerar).
- om du tar någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en "angiotensinkonvertashämmare" såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en "angiotensin-II-receptorblockerare" såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- om du har nedsatt njurfunktion, kommer din läkare att noggrant beakta om Sprimeo är lämplig för dig och kan vilja monitorera dig noggrant.
- om du upplever angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga). Sluta ta Sprimeo om detta händer och kontakta din läkare.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, tala med läkare innan du tar Sprimeo.

Användning av Sprimeo till barn och ungdomar rekommenderas inte.

Den vanliga dosen av Sprimeo för patienter som är 65 år eller äldre är 150 mg.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder om du tar någon av följande läkemedel:

- läkemedel som ökar mängden kalium i ditt blod. Dessa inkluderar kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott.
- furosemid, ett läkemedel som tillhör gruppen diuretika, eller "vattendrivande" tabletter, som används för att öka mängden urin du producerar.
- någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en "angiotensinkonvertashämmare" såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
- eller
 - en "angiotensin-II-receptorblockerare" såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- ketokonazol, ett läkemedel som används för att behandla svampinfektioner.
- verapamil, ett läkemedel för behandling av högt blodtryck, för att korrigera hjärtrytmen eller för behandling av angina pectoris.
- vissa typer av smärtstillande medel som kallas icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Intag av Sprimeo med mat och dryck

Du bör ta Sprimeo tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta Sprimeo tillsammans med grapefruktjuice.

Graviditet och amning

Ta inte Sprimeo om du är gravid. Det är viktigt att du omedelbart talar med din läkare om du tror att du kan vara gravid eller om du planerar graviditet. Amma inte om du tar Sprimeo.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr, vilket kan påverka din förmåga att koncentrera dig. Innan du kör ett fordon, använder verktyg eller maskiner eller deltar i andra aktiviteter som kräver koncentration bör du veta hur du reagerar på Sprimeo.

3. HUR DU TAR SPRIMEO

Ta alltid Sprimeo enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Människor med högt blodtryck känner ofta inte av några symtom på detta. Många kan känna sig helt som vanligt. Det är mycket viktigt att du tar detta läkemedel exakt som läkaren sagt, för att få bästa resultat och minska risken för biverkningar. Kom till dina avtalade läkarbesök även om du känner dig bra.

Vanlig startdos är en tablett om 150 mg en gång om dagen.

Beroende på hur du svarar på behandlingen kan läkaren ordinera en högre dos, en tablett om 300 mg en gång om dagen. Läkaren kan ordinera Sprimeo i kombination med andra läkemedel som används för att behandla högt blodtryck.

Administreringsätt

Det rekommenderas att du tar tablettarna tillsammans med lite vatten. Du bör ta Sprimeo tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta Sprimeo tillsammans med grapefruktjuice.

Om du har tagit för stor mängd av Sprimeo

Om du av misstag har tagit för många tabletter av Sprimeo, rådfråga läkare omedelbart. Du kan behöva läkartillsyn.

Om du har glömt att ta Sprimeo

Om du glömmet att ta en dos av Sprimeo, ta tablettens så snart du kommer ihåg och ta sedan nästa dos i vanlig tid. Om det emellertid snart är dags att ta nästa dos, ta bara nästa dos i vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Sprimeo orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal. Du kan behöva sluta ta Sprimeo.

Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 patienter): Diarré, ledsmärta (artralgi), höga halter av kalium i blodet, yrsel.

Mindre vanliga (förekommer hos färre än 1 av 100 patienter): Hudutslag (detta kan också vara ett tecken på allergiska reaktioner eller angioödem – se "Sällsynta" biverkningar nedan), njurproblem inklusive akut njursvikt (kraftig urinminskning), svullnad av händer, vristar eller fötter (perifera ödem), allvarliga hudreaktioner (toxisk epidermal nekrolys och/eller slemhinnereaktioner i munnen – rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagning av huden, feber), lågt blodtryck.

Sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 1 000 patienter): Allergiska reaktioner (överkänslighet) och angioödem (symtom som kan inkludera svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässel-feber eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel), förhöjd nivå av kreatinin i blodet.

5. HUR SPRIMEO SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är aliskiren (som hemifumarat) 150 mg.
- Övriga innehållsämnen är kros повідon, hypromellos, magnesiumstearat, makrogol, mikrokristallin cellulosa, повідon, kolloidal vattenfri kiseldioxid, talk, titandioxid (E 171), svart järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Spriemo 150 mg filmdragerade tabletter är ljusst rosa, välvda, runda tabletter, präglade med "IL" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Spriemo finns i förpackningar om 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. Förpackningar om 84 (3x28), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter är multipack. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Fuh/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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Primeo 300 mg filmdragerade tabletter

Aliskiren

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Primeo är och vad det används för
2. Innan du tar Primeo
3. Hur du tar Primeo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Primeo ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD PRIMEO ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Primeo tillhör en ny läkemedelsklass som kallas reninhämmare. Primeo hjälper till att sänka högt blodtryck. Reninhämmare minskar mängden angiotensin II som kroppen kan producera. Angiotensin II drar ihop blodkärlen, vilket ökar blodtrycket. Genom att minska mängden angiotensin II kan blodkärlen slappna av, och blodtrycket sänks.

Högt blodtryck ökar belastningen på hjärtat och blodkärlen. Om detta fortsätter under en längre tid kan blodkärlen i hjärnan, hjärtat och njurarna skadas och leda till stroke, hjärtsvikt, hjärtattack eller njursvikt. Genom att sänka blodtrycket till normal nivå minskar risken för att få dessa sjukdomar.

2. INNAN DU TAR PRIMEO

Ta inte Primeo

- om du är allergisk (överkänslig) mot aliskiren eller mot något av övriga innehållsämnen i Primeo. Om du tror att du kan vara allergisk, fråga läkare om råd.
 - om du har haft följande former av angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga):
 - angioödem när du tar aliskiren
 - ärftligt angioödem
 - angioödem utan känd orsak.
 - under de sista sex månaderna av graviditeten eller om du ammar, se ”Graviditet och amning”.
 - om du tar ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning eller för andra åkommor, t ex reumatoid artrit eller atopisk dermatit), itrakonazol (ett läkemedel som används för att behandla svampinfektioner) eller kinidin (ett läkemedel för att korrigerar hjärtrytmen).
 - om du har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion och om du behandlas med någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril, osv.
- eller

- en ”angiotensin-II-receptorblockerare” såsom valsartan, telmisartan, irbesartan, osv.

Var särskilt försiktig med Sprimeo

- om du tar diuretikum (en typ av läkemedel som också kallas för ”vattendrivande” tabletter, som ökar mängden urin du producerar).
- om du tar någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.eller
 - en ”angiotensin-II-receptorblockerare” såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- om du har nedsatt njurfunktion, kommer din läkare att noggrant beakta om Sprimeo är lämplig för dig och kan vilja monitorera dig noggrant.
- om du upplever angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga). Sluta ta Sprimeo om detta händer och kontakta din läkare.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, tala med läkare innan du tar Sprimeo.

Användning av Sprimeo till barn och ungdomar rekommenderas inte.

Den vanliga dosen av Sprimeo för patienter som är 65 år eller äldre är 150 mg.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder om du tar någon av följande läkemedel:

- läkemedel som ökar mängden kalium i ditt blod. Dessa inkluderar kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott.
- furosemid, ett läkemedel som tillhör gruppen diuretika, eller ”vattendrivande” tabletter, som används för att öka mängden urin du producerar.
- någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.eller
 - en ”angiotensin-II-receptorblockerare” såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- ketokonazol, ett läkemedel som används för att behandla svampinfektioner.
- verapamil, ett läkemedel för behandling av högt blodtryck, för att korrigera hjärtrytmen eller för behandling av angina pectoris.
- vissa typer av smärstillande medel som kallas icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Intag av Sprimeo med mat och dryck

Du bör ta Sprimeo tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta Sprimeo tillsammans med grapefruktjuice.

Graviditet och amning

Ta inte Sprimeo om du är gravid. Det är viktigt att du omedelbart talar med din läkare om du tror att du kan vara gravid eller om du planerar graviditet. Amma inte om du tar Sprimeo.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr, vilket kan påverka din förmåga att koncentrera dig. Innan du kör ett fordon, använder verktyg eller maskiner eller deltar i andra aktiviteter som kräver koncentration bör du veta hur du reagerar på Sprimeo.

3. HUR DU TAR SPRIMEO

Ta alltid Sprimeo enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Människor med högt blodtryck känner ofta inte av några symtom på detta. Många kan känna sig helt som vanligt. Det är mycket viktigt att du tar detta läkemedel exakt som läkaren sagt, för att få bästa resultat och minska risken för biverkningar. Kom till dina avtalade läkarbesök även om du känner dig bra.

Vanlig startdos är en tablett om 150 mg en gång om dagen.

Beroende på hur du svarar på behandlingen kan läkaren ordinera en högre dos, en tablett om 300 mg en gång om dagen. Läkaren kan ordinera Sprimeo i kombination med andra läkemedel som används för att behandla högt blodtryck.

Administreringssätt

Det rekommenderas att du tar tabletterna tillsammans med lite vatten. Du bör ta Sprimeo tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta Sprimeo tillsammans med grapefruktjuice.

Om du har tagit för stor mängd av Sprimeo

Om du av misstag har tagit för många tabletter av Sprimeo, rådfråga läkare omedelbart. Du kan behöva läkartillsyn.

Om du har glömt att ta Sprimeo

Om du glömmet att ta en dos av Sprimeo, ta tablettens så snart du kommer ihåg och ta sedan nästa dos i vanlig tid. Om det emellertid snart är dags att ta nästa dos, ta bara nästa dos i vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Sprimeo orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal. Du kan behöva sluta ta Sprimeo.

Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 patienter): Diarré, ledsmärta (artralgi), höga halter av kalium i blodet, yrsel.

Mindre vanliga (förekommer hos färre än 1 av 100 patienter): Hudutslag (detta kan också vara ett tecken på allergiska reaktioner eller angioödem – se "Sällsynta" biverkningar nedan), njurproblem inklusive akut njursvikt (kraftig urinminskning), svullnad av händer, vristar eller fötter (perifera ödem), allvarliga hudreaktioner (toxisk epidermal nekrolys och/eller slemhinnereaktioner i munnen – rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagning av huden, feber), lågt blodtryck.

Sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 1 000 patienter): Allergiska reaktioner (överkänslighet) och angioödem (symtom som kan inkludera svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässel-feber eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel), förhöjd nivå av kreatinin i blodet.

5. HUR SPRIMEO SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är aliskiren (som hemifumarat) 300 mg.
- Övriga innehållsämnen är kros повідon, hypromellos, magnesiumstearat, makrogol, mikrokristallin cellulosa, повідon, kolloidal vattenfri kiseldioxid, talk, titandioxid (E 171), svart järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Spriemo 300 mg filmdragerade tabletter är ljusst röda, välvda, ovala tabletter, präglade med "IU" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Spriemo finns i förpackningar om 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. Förpackningar om 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter är multiförpackningar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>