

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sprimeo 150 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 150 mg алискирен (aliskiren) (като хемифумарат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Бледорозова, двойноизпъкнала, кръгла таблетка с отпечатано 'IL' от едната страна и 'NVR' от другата.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Лечение на есенциална хипертония.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Препоръчаната доза на Sprimeo е 150 mg веднъж дневно. При пациенти, при които артериалното налягане не се контролира адекватно, дозата може да се увеличи до 300 mg веднъж дневно.

Траен антихипертензивен ефект се наблюдава до две седмици (85-90%) след започване на лечението с доза от 150 mg веднъж дневно.

Sprimeo може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства, с изключение на комбинация с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) или ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Sprimeo трябва да се приема веднъж дневно с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Sprimeo не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

#### Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Sprimeo не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Едновременното приложение на Sprimeo с АРБ или АСЕ инхибитори при пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) е противопоказно (вж. точка 4.3).

#### Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

#### Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Препоръчителната начална доза на алискирен при пациенти в старческа възраст е 150 mg. При повечето пациенти в старческа възраст не се наблюдава клинично значимо допълнително понижение на артериалното налягане при увеличаване на дозата до 300 mg.

#### Педиатрични пациенти (под 18 години)

Не се препоръчва употребата на Sprimeo при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен.

Вроден или идиопатичен ангиоедем.

Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).

Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни инхибитори на P-gp, или други мощни инхибитори на P-gp (напр. хинидин), е противопоказана (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Алискирен трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сериозна застойна сърдечна недостатъчност функционален клас III-IV по NYHA (New York Heart Association).

При поява на тежка и продължителна диария, приемът на Sprimeo трябва да бъде преустановен.

#### Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има съобщение за случаи на хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), при чувствителни индивиди, особено при комбиниране на лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Затова, двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система чрез комбиниране на алискирен с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE инхибитор) или ангиотензин II рецепторен блокатор (АРБ) не се препоръчва.

Приложението на алискирен в комбинация с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (вж. точка 4.3).

#### Ангиоедем

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, при пациентите, лекувани с алискирен се съобщава за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика).

При част от тези пациенти съществува анамнеза за развитие на ангиоедем или на симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем, дължащи се в част от случаите на употребата на други лекарства, способни да предизвикат появата на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин рецепторни блокери) (вж. точка 4.8).

Пациентите с анамнеза за ангиоедем могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем по време на лечението с алискирен (вж. точки 4.3 и 4.8). Необходимо е повишено внимание при предписването на алискирен на пациенти с анамнеза за ангиоедем и такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението (вж. точка 4.8) и особено при започване на лечението.

При развитие на ангиоедем е необходимо незабавно преустановяване на приема на Sprimeo, провеждане на подходяща терапия и проследяване до пълно и трайно отзвучаване на възникналите признаци и симптоми. При засягане на езика, глотиса и ларинкса трябва да се приложи адреналин. В допълнение, необходимо е да се вземат мерки за поддържане на свободни дихателни пътища.

#### Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

При пациентите с изразен обемен и/или солеви дефицит (напр. пациенти приемащи високи дози диуретици) може да настъпи симптоматична хипотония след започване на лечението с Sprimeo. Това състояние трябва да се коригира преди прилагането на Sprimeo, или лечението трябва да започне под непосредствено лекарско наблюдение.

#### Бъбречно увреждане

Sprimeo не е изследван в клинични проучвания при пациенти с хипертония и тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  или  $1,70 \text{ mg/dl}$  за жени и  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  или  $2,00 \text{ mg/dl}$  за мъже и/или изчислена  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), анамнеза за диализа, нефротичен синдром или реновазална хипертония. Sprimeo не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Необходимо е повишено внимание при пациентите с хипертония и тежко бъбречно увреждане поради липсата на данни за безопасност на Sprimeo.

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен в присъствието на предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност фактори, като например хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване. Едновременното приложение на алискирен с ACE инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти с бъбречно увреждане ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). По време на пост-маркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. При поява на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, приемът на алискирен трябва незабавно да се преустанови.

По време на постмаркетинговия опит с алискирен е наблюдавано повишаване на серумния калий, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително нивата на серумните електролити.

#### Стеноза на бъбречната артерия

Няма налични контролирани клинични данни за употребата на Sprimeo при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия, или със стеноза на артерия на единствен бъбрек. Въпреки това, както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, налице е повишен риск от бъбречна недостатъчност, включително остра бъбречна недостатъчност, при лечение на пациенти със стеноза на бъбречната артерия с алискирен. Поради тази причина, при такива пациенти е необходимо повишено внимание. При възникване на бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се преустанови.

#### Умерени инхибитори на P-gp

Едновременното прилагане на алискирен  $300 \text{ mg}$  с кетоконазол  $200 \text{ mg}$  или верапамил  $240 \text{ mg}$

повишава AUC на алискирен, съответно със 76% или 97%. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен едновременно с умерени инхибитори на P-gr като кетоконазол или верапамил (вж. точка 4.5).

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на алискирен с APB или ACE инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Веществата, които са изпитвани в клинични фармакокинетични проучвания включват аценокумарол, атенолол, цефексид, пиоглитазон, алопуринол, изосорбид-5-мононитрат и хидрохлортиазид. Не са установени взаимодействия.

Едновременното приложение на алискирен и метформин ( $\downarrow 28\%$ ), амлодипин ( $\uparrow 29\%$ ) или циметидин ( $\uparrow 19\%$ ) води до промяна между 20% и 30% в  $C_{\max}$  и AUC на Sprimeo. При прилагане с аторвастатин, AUC и  $C_{\max}$  на Sprimeo в стационарно състояние се повишават с 50%. Едновременното приложение на Sprimeo няма значимо влияние върху фармакокинетиката на аторвастатин, метформин и амлодипин. В резултат на това не е необходима корекция на дозата на Sprimeo или на тези лекарствени продукти при едновременно приложение.

Бионаличността на дигоксин и верапамил може слабо да се понижи от Sprimeo.

При опитни животни е доказано, че P-gr е основен фактор, определящ бионаличността на Sprimeo. Поради тази причина, индуктори на P-gr (жълт кантарион, рифампицин) биха могли да понижат бионаличността на Sprimeo.

##### Взаимодействия с CYP450

Алискирен не инхибира изоензимите на CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A). Алискирен не индуцира CYP3A4. Поради тази причина не се очаква алискирен да повлияе системната експозиция на вещества, които инхибират, индуцират или се метаболизират от тези ензими. Алискирен се метаболизира в минимална степен от цитохром P450 ензимите, следователно не се очакват взаимодействия вследствие инхибиране или индукция на CYP450 изоензимите. Инхибиторите на CYP3A4 обаче често повлияват и P-gr. Поради тази причина може да се очаква увеличена експозиция на алискирен при едновременно прилагане с CYP3A4 инхибитори, които инхибират и P-gr (вж. по-долу взаимодействия с P-гликопротеин).

##### Взаимодействия с P-гликопротеин

При предклинични проучвания е установено, че MDR1/Mdr1a/b (P-gr) е главната ефлуксна система, включена в чревната абсорбция и жлъчната екскреция на алискирен. В клинично проучване, рифампицин, който е индуктор на P-гликопротеин, намалява бионаличността на алискирен с около 50%. Други индуктори на P-гликопротеин (жълт кантарион, рифампицин) могат да понижат бионаличността на Sprimeo. Въпреки че това не е изследвано за алискирен, се знае, че P-gr регулира тъканното усвояване на редица субстрати и инхибиторите на P-gr могат да повишат съотношението тъканна към плазмена концентрация. Поради тази причина инхибиторите на P-gr могат да доведат до повишаване на тъканните нива в по-голяма степен отколкото на плазмените нива. Потенциалът за лекарствени взаимодействия на P-gr мястото по всяка вероятност ще зависи от степента на инхибиране на този транспортер.

##### Мощни инхибитори на P-gr

Проучване за лекарствени взаимодействия с еднократна доза при здрави доброволци е показало, че циклоспорин (200 и 600 mg) повишава  $C_{\max}$  на алискирен 75 mg приблизително 2,5 пъти и AUC приблизително 5 пъти. Повишението може да е по-високо при по-високи дози алискирен. При здрави доброволци итраконазол (100 mg) повишава AUC и  $C_{\max}$  на алискирен (150 mg) съответно 6,5 и 5,8 пъти. Поради тази причина едновременната употреба на алискирен и мощни инхибитори на P-gr е противопоказана (вж. точка 4.3).

### Умерени инхибитори на P-gr

Едновременното прилагане на кетоконазол (200 mg) или верапамил (240 mg) с алискирен (300 mg) води до увеличаване, съответно със 76% или 97% на AUC на алискирен. Очаква се промяната в плазмените нива на алискирен в присъствието на кетоконазол или верапамил да бъде в диапазона, който би се постигнал, ако дозата на алискирен се удвои; в контролирани клинични проучвания е установено, че дози на алискирен до 600 mg или два пъти най-високата препоръчителна терапевтична доза, се понасят добре. Предклиничните проучвания показват, че едновременното прилагане на алискирен и кетоконазол увеличава стомашно-чревната абсорбция и намалява жлъчната екскреция на алискирен. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен едновременно с кетоконазол, верапамил или други умерени инхибитори на P-gr (кларитромицин, телитромицин, еритромицин, амиодарон).

### P-gr субстрати или слаби инхибитори

Не са наблюдавани значими взаимодействия с атенолол, дигоксин, амлодипин или циметидин. При прилагане с аторвастатин (80 mg), AUC и  $C_{max}$  на алискирен (300 mg) в стационарно състояние се увеличават с 50%.

### Инхибитори на транспортиращи органични аниони полипептиди (OATP)

Предклиничните проучвания показват, че алискирен може да бъде субстрат на транспортиращи органични аниони полипептиди. Поради тази причина съществува потенциална възможност за реакции на взаимодействие между инхибитори на OATP и алискирен, при едновременно приложение (вж. „Взаимодействие със сок от грейпфрут“).

### Фуросемид

При едновременното приложение на алискирен с фуросемид, AUC и  $C_{max}$  на фуросемид се понижават съответно с 28% и 49%. По тази причина се препоръчва проследяване на ефекта при започване и коригиране на лечението с фуросемид, за да се избегне възможна нерационална употреба в клинични условия на обемно натоварване.

### Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, НСПВС могат да понижат антихипертензивния ефект на алискирен. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен едновременно с НСПВС може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможно възникване на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради тази причина при комбиниране на алискирен с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

### Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий

Едновременното приложение с други лекарства, повлияващи РААС, НСПВС или средства, повишаващи нивата на серумния калий (напр. калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий. Препоръчва се повишено внимание, ако едновременното приложение със средства, повлияващи нивата на серумния калий се счита за необходимо. Комбинирането на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

### Сок от грейпфрут

Прилагането на сок от грейпфрут с алискирен води до понижаване на AUC и  $C_{max}$  на алискирен. Едновременното прилагане с алискирен 150 mg води до 61% понижение на AUC на алискирен, а едновременното прилагане с алискирен 300 mg води до 38% понижение на AUC на алискирен. Това понижение вероятно се дължи на инхибиране от сока от грейпфрут на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех в лечението, Sprimeo

не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

#### Варфарин

Ефектите на Sprimeo върху фармакокинетиката на варфарин не са оценявани.

#### Прием на храна

Храните с високо съдържание на мазнини значително понижават абсорбцията на Sprimeo.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма данни за употребата на алискирен при бременни жени. Sprimeo не е тератогенен при плъхове и зайци (вж. точка 5.3). Други вещества, които директно въздействат на РААС са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт. Както всяко лекарство, което директно взаимодейства с РААС, Sprimeo не трябва да се използва по време на първия триместър на бременността или при жени, които планират да забременеят и е противопоказан по време на втория и третия триместър (вж. точка 4.3). Медицинските специалисти, които предписват средства, действащи на РААС, трябва да обсъдят с жените с детероден потенциал възможните рискове на тези средства по време на бременност. Ако по време на лечението се установи бременност, приемът на Sprimeo трябва съответно да се прекрати.

#### Кърмене

Не е известно дали алискирен се екскретира в кърмата. Sprimeo се секретира в млякото на лактиращи плъхове. Поради тази причина не се препоръчва употребата му при жени, които кърмят.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак при шофиране и работа с машини трябва да се има в предвид, че по време на приема на антихипертензивни лекарствени продукти понякога може да се появят замаяност или умора. Sprimeo повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Sprimeo е оценен за безопасност при повече от 7 800 пациенти, включително повече от 2 300 пациенти лекувани в продължение на 6 месеца, и повече от 1 200 пациенти, лекувани в продължение на 1 година. Честотата на нежеланите реакции не показва връзка с пола, възрастта, индекса на телесна маса, расовата или етническата принадлежност. Лечението с Sprimeo, при дози до 300 mg, води до обща честота на нежеланите лекарствени реакции подобна на тази при плацебо. Нежеланите реакции като цяло са леки и преходни по характер, и само в редки случаи са налагали прекратяване на лечението. Най-честата нежелана реакция е диария.

Нежеланите лекарствени реакции (Таблица 1) са подредени по честота, като се започва с най-честите, чрез използване на следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1

|                                                                        |                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушения на нервната система</b>                                   |                                                                                                                            |
| Чести:                                                                 | Замаяност                                                                                                                  |
| <b>Съдови нарушения</b>                                                |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                               | Хипотония                                                                                                                  |
| Нечести:                                                               | Хиперкалиемия                                                                                                              |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                       |                                                                                                                            |
| Чести:                                                                 | Диария                                                                                                                     |
| <b>Нарушения на имунната система</b>                                   |                                                                                                                            |
| Редки                                                                  | Реакции на свръхчувствителност                                                                                             |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                          |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                               | Обрив, тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително токсична епидермална некролиза (ТЕН) и реакции на устната лигавица |
| Редки:                                                                 | Ангиедем                                                                                                                   |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> |                                                                                                                            |
| Чести:                                                                 | Артралгия                                                                                                                  |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                       |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                               | Остра бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане                                                                          |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                               | Периферни отоци                                                                                                            |
| <b>Изследвания</b>                                                     |                                                                                                                            |
| Чести:                                                                 | Хиперкалиемия                                                                                                              |
| Редки:                                                                 | Намаляване на хемоглобина, намаляване на хематокрита                                                                       |
| Редки:                                                                 | Повишаване на серумния креатинин                                                                                           |

По време на лечението с алискирен са наблюдавани по-честа поява на ангиоедем и реакции на свръхчувствителност. В хода на контролирани клинични проучвания, ангиоедем и реакции на свръхчувствителност възникват рядко при терапия с алискирен, с честота, сравнима с тази при лечение с плацебо или със сравнителните лекарствени продукти.

По време на постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). При част от пациентите съществува анамнеза за развитие на ангиоедем или на симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем, дължащи се в част от случаите на употребата на други лекарства, способни да предизвикат появата на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (АСЕ инхибитори или АРБ).

По време на постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на реакции на свръхчувствителност.

При поява на някакви признаци, предполагащи реакция на свръхчувствителност/ангиоедем (по-специално затруднено дишане или преглъщане, обрив, сърбеж, уртикария или подуване на лицето, крайниците, очите, устните и/или езика, замаяност), пациентите трябва да преустановят терапията и да се свържат с лекар (вж. точка 4.4).

При постмаркетинговия опит се съобщава за артралгия. В някои случаи артралгията се проявява като част от реакция на свръхчувствителност.

#### Лабораторни находки

При контролирани клинични проучвания, клинично значимите промени в стандартните лабораторни показатели са нечесто свързани с приложението на Sprimeo. При клинични проучвания при пациенти с хипертония, Sprimeo няма клинично значими ефекти върху общия холестерол, липопротеините с висока плътност (HDL-C), триглицеридите на гладно, кръвната захар на гладно и пикочната киселина.

*Хемоглобин и хематокрит:* Наблюдавано е леко понижаване в стойностите на хемоглобина и

хематокрита (средно понижаване съответно с 0,05 mmol/l и 0,16 обемни процента). Нито един пациент не прекратява лечението поради анемия. Този ефект се наблюдава и при други средства действащи на системата ренин-ангиотензин, като АСЕ инхибитори и АРБ.

*Серумен калий:* Наблюдавано е повишаване на нивото на серумния калий при алискирен, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или НСПВС. В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително серумните електролити. Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

По време на постмаркетинговия опит има съобщения за случаи на бъбречна дисфункция и остра бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (вж. точка 4.4). Съобщава се също така за случаи на поява на периферни отоци, повишаване на серумния креатинин, тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително токсична епидермална некролиза (ТЕН) и реакции на устната лигавица.

#### 4.9 Предозиране

Съществуват ограничени данни за предозиране при хора. Най-вероятната проява на предозиране е хипотония, свързана с антихипертензивния ефект на алискирен. В случай на симптоматична хипотония трябва да се започне поддържащо лечение.

При проучване при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (КСБЗ), провеждащи хемодиализа, диализният клирънс на алискирен е нисък ( $< 2\%$  от пероралния клирънс). Следователно, диализата не е подходяща за лечение на предозиране на алискирен.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитор на ренина, АТС код: C09XA02

Алискирен е перорално активен, непептиден, мощен и селективен директен инхибитор на човешкия ренин.

Чрез инхибиране на ензима ренин, алискирен инхибира РААС на мястото на активиране, като блокира преобразуването на ангиотензиноген до ангиотензин I и понижава нивата на ангиотензин I и ангиотензин II. Докато другите лекарства, които инхибират РААС (АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ)), предизвикват компенсаторно покачване на плазмената ренинова активност (ПРА), лечението с алискирен понижава плазмената ренинова активност (ПРА) при пациенти с хипертония с приблизително 50 до 80%. Подобно понижаване е установено при комбиниране на алискирен с други антихипертензивни средства. Клиничните последиствия от разликите в ефекта върху ПРА не са известни до момента.

#### Хипертония

При пациенти с хипертония, еднократното дневно приложение на Sprimeo в дози от 150 mg и 300 mg води до доза-зависимо понижаване, както на систолното, така и на диастолното артериално налягане, което се запазва през целия 24-часов дозов интервал (запазвайки благоприятния си ефект в ранните сутрешни часове) със средно съотношение на пиковата към най-ниската плазмена концентрация при диастолно повлияване до 98% за дозата от 300 mg. 85 до 90% от максималния ефект на понижаване на артериалното налягане се наблюдава след

2 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане се запазва по време на продължително лечение и не зависи от възрастта, пола, индекса на телесна маса и етническата принадлежност. Sprimeo е изпитван при 1 864 пациенти на възраст 65 години или по-възрастни и при 426 пациенти на възраст 75 години или по-възрастни.

Проучвания на монотерапия с Sprimeo са показали ефекти на понижаване на артериалното налягане, сравними с тези при други класове антихипертензивни лекарствени средства в това число АСЕ инхибитори и АРБ. В сравнение с диуретик (хидрохлортиазид – ХХТЗ), Sprimeo 300 mg понижава систолното/диастолно артериално налягане с 17,0/12,3 mmHg, в сравнение с 14,4/10,5 mmHg при ХХТЗ 25 mg, след 12-седмично лечение.

Има проучвания на комбинирана терапия с Sprimeo добавен към диуретика хидрохлортиазид, блокера на калциевите канали амлодипин и бета-блокера атенолол. Тези комбинации са толерирани добре. Sprimeo индуцира адитивен ефект на понижаване на кръвното налягане, когато се добави към хидрохлортиазид. При пациенти, които не отговарят адекватно на 5 mg от блокера на калциеви канали амлодипин, добавянето на Sprimeo 150 mg е имало ефект на понижаване на артериалното налягане, подобен на този, получен при повишаване на дозата на амлодипин до 10 mg, но с по-ниска честота на едем (алискирен 150 mg/амлодипин 5 mg 2,1% спр. амлодипин 10 mg 11,2%).

Ефикасността и безопасността на алискирен-базирана терапия са сравнени с тези на рамиприл-базирана терапия в хода на 9-месечно неинфериорно проучване при 901 пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години) с есенциална систолна хипертония. Алискирен 150 mg или 300 mg дневно и рамиприл 5 mg или 10 mg дневно са прилагани в продължение на 36 седмици с възможност за добавяне към терапията на хидрохлортиазид (12,5 mg или 25 mg) на 12-та седмица и амлодипин (5 mg или 10 mg) на 22-ра седмица. По време на 12 седмичния период монотерапията с алискирен понижава систолното/диастолното артериално налягане с 14,0/5,1 mmHg спрямо постигнатото с рамиприл понижаване от 11,6/3,6 mmHg, съответстващо на това, че алискирен е не по-малко ефикасен от рамиприл при избраните дози и разликата при систолното и при диастолното налягане е статистически значима. Поносимостта е сравнима в двете терапевтични рамена, независимо че за кашлица се съобщава по-често при схемата с рамиприл, отколкото с алискирен (14,2% спрямо 4,4%), докато диарията е била по-честа при схемата с алискирен, отколкото с рамиприл (6,6% спрямо 5,0%).

В 8-седмично проучване при 754 пациенти с хипертония в старческа възраст ( $\geq 65$  години) и много възрастни пациенти (30%  $\geq 75$  години), приложението на алискирен в дози от 75 mg, 150 mg и 300 mg показва статистически значимо намаляване на артериалното налягане (както на систолното, така и на диастолното налягане) спрямо плацебо. При увеличаване на дозата алискирен на 300 mg не се наблюдава допълнително понижаване на артериалното налягане спрямо дозата от 150 mg. И трите дози се понасят добре, както от пациентите в старческа възраст, така и от много възрастните пациенти.

При пациенти с хипертония и затлъстяване, които не отговарят адекватно на лечение с ХХТЗ 25 mg, добавянето към лечението на Sprimeo 300 mg води до адитивен ефект на понижаване на артериалното налягане, който е сравним с този при добавяне към лечението на ирбесартан 300 mg или амлодипин 10 mg.

При пациенти, лекувани при контролирани клинични проучвания няма доказателства за хипотония при приложение на първата доза, както и за ефект върху честотата на пулса. Прекомерна хипотония се наблюдава нечесто (0,1%) при пациенти с неусложнена хипертония, лекувани с Sprimeo като монотерапия. Хипотонията е нечеста ( $< 1\%$ ) и по време на комбинираното лечение с други антихипертензивни средства. При спиране на лечението, артериалното налягане се възвръща постепенно до изходните стойности за период от няколко седмици, като няма доказателства за ребаунд ефект при артериалното налягане и ПРА.

В 36-седмично проучване при 820 пациенти с исхемична левокамерна дисфункция, не се

налюдават ползи по отношение на камерното ремоделиране, оценено чрез крайния систолен обем на лявата камера, при лечение с алискирен спрямо плацебо, добавено към фоновата терапия.

Общият брой на случаите на сърдечно-съдова смърт, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, повторен инфаркт, инсулт и внезапна смърт с опит за ресусцитация, са сходни в алискирен и плацебо групата. Въпреки това, при пациентите, получаващи алискирен има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция спрямо плацебо групата.

Алискирен е оценен за ползи по отношение на сърдечно-съдовата система и/или бъбреците, в двойно сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано изпитване при 8 606 пациенти със захарен диабет тип 2 и хронична бъбречна недостатъчност (доказана чрез протеинурия и/или  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), със или без сърдечно-съдово заболяване. При повечето пациенти, артериалното налягане е добре контролирано в изходната точка. Първичната крайна точка е съставена от сърдечно-съдови и и бъбречни усложнения.

В това проучване, алискирен 300 mg е сравнен с плацебо, при добавяне към стандартната терапия, включваща или инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин рецепторен блокатор. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Предварителните резултати показват коефициент на риск за първична крайна точка от 1,09, в полза на плацебо (95% Доверителен интервал: 0,97, 1,22, 2-страничен  $p=0,17$ ). Освен това, е наблюдавана повишена честота на сериозни нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо, на бъбречни усложнения (4,7% спрямо 3,3%), на хиперкалиемия (36,9% спрямо 27,1%), на хипотония (18,4% спрямо 14,6%) и на инсулт (2,7% спрямо 2,0%). Повишената честота на не-фатални случаи на инсулт е по-силно изразено при пациентите с бъбречна недостатъчност.

До този момент не са известни благоприятни ефекти на Sprimeo върху смъртността и сърдечно-съдовата заболяемост и увреждането на таргетните органи.

#### Сърдечна електрофизиология

В хода на рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани и контролирани с активно вещество проучвания, чрез използване на стандартна и Холтер електрокардиография, не е установен ефект върху QT интервала.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

След абсорбция при перорално приложение, пиковата плазмена концентрация на алискирен се достига след 1-3 часа. Абсолютната бионаличност на алискирен е приблизително 2-3%. Храни с високо съдържание на мазнини понижават  $C_{\max}$  с до 85% и AUC с до 70%. Стационарна плазмена концентрация се достига в рамките на 5-7 дни след приложение веднъж дневно и стационарното ниво е приблизително 2 пъти по-високо отколкото при началната доза.

#### Разпределение

След интравенозно приложение, средният обем на разпределение при стационарно състояние е приблизително 135 литра, което показва, че алискирен се разпределя екстензивно в извънсъдовото пространство. Свързването на алискирен с плазмените протеини е умерено (47-51%) и независимо от концентрацията.

#### Метаболизъм и елиминиране

Средният полуживот е приблизително 40 часа (в интервала от 34 до 41 часа). Алискирен се екскретира основно като непроменено вещество във фецеса (78%). Приблизително 1,4% от общата перорална доза се метаболизира. Ензимът, отговорен за този метаболизъм е CYP3A4. Приблизително 0,6% от дозата след перорално приложение се възстановява в урината. След

интравенозно приложение, средният плазмен клирънс е приблизително 9 l/час.

#### Линейност/нелинейност

Експозицията на алискирен се увеличава над пропорционалното на увеличението на дозата ниво. След еднократно приложение на доза в диапазон от 75 до 600 mg, двукратно увеличение на дозата води съответно до ~2,3 и 2,6-кратно увеличение на AUC и  $C_{max}$ . В стационарно състояние, не-линейността може да е по-силно изразена. Механизмите, отговорни за отклонението от линейната зависимост не са установени. Възможен механизъм е насищането на транспортните системи на мястото на абсорбция или на хепато-билиарния клирънс.

#### Особености при пациенти

Алискирен е ефективно, еднократно дневно, антихипертензивно лечение при възрастни пациенти независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етническата принадлежност.

AUC е 50% по-висока при пациенти в старческа възраст (> 65 години), отколкото при млади индивиди. Полът, теглото и етническият произход нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на алискирен.

Фармакокинетиката на алискирен е оценена при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност. Относителните AUC и  $C_{max}$  на алискирен при лица с бъбречно увреждане са в интервала от 0,8 до 2 пъти над нивата при здрави лица, след прием на еднократна доза и при стационарно състояние. Тези наблюдавани промени, обаче, не корелират с тежестта на бъбречното увреждане. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се изисква корекция на първоначалната доза на Sprimeo (вж. точки 4.2 и 4.4). Sprimeo не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Едновременното приложение на Sprimeo с APБ или ACE инхибитори при пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) е противопоказно (вж. точка 4.3).

Фармакокинетиката на алискирен е оценена при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, на хемодиализа. Прилагането на еднократна доза от 300 mg алискирен е свързано с много малки промени във фармакокинетиката на алискирен (промяна в  $C_{max}$  до по-малко от 1,2 пъти; повишение в AUC до 1,6 пъти), в сравнение със здрави индивиди. Времето на провеждане на хемодиализата не повлиява значимо фармакокинетиката на алискирен при пациенти с КСБЗ. Следователно, ако се прецени, че се налага прилагането на алискирен при пациенти с КСБЗ на хемодиализа, няма основания за коригиране на дозата при тези пациенти. Все пак, не се препоръчва употребата на алискирен при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на алискирен не се повлиява в значима степен при пациенти с леко до тежко чернодробно заболяване. Следователно, при пациентите с леко до тежко чернодробно увреждане не се изисква корекция на първоначалната доза на алискирен.

#### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Карциногенният потенциал е оценен в хода на 2-годишно проучване при плъхове и 6-месечно трансгенно проучване при мишки. Не е установен карциногенен потенциал. Съобщените един случай на аденом на колона и един случай на аденокарцином на цекума при плъхове в дози от 1 500 mg/kg/дневно не са статистически значими. Въпреки, че алискирен има известен иритационен потенциал, границите на безопасност при хора при доза от 300 mg, установени в хода на проучване при здрави доброволци, се приемат за подходящи при 9-11 пъти нивата, въз основа на концентрациите във фецеса или 6 пъти въз основа на концентрациите в лигавицата в сравнение с 250 mg/kg/дневно при проучването за канцерогенност при плъхове.

Алискирен няма никакъв мутагенен потенциал при *in vitro* и *in vivo* проучвания за мутагенност. Тестовите включват *in vitro* тестове с бактериални клетки и клетки от бозайник, и *in vivo*

изследвания при плъхове.

Проучванията за репродуктивна токсичност с алискирен не показват никакви данни за ембрио-фетална токсичност или тератогенност в дози до 600 mg/kg/дневно при плъхове и 100 mg/kg/дневно при зайци. Фертилитетът, пренаталното развитие и постнаталното развитие не са засегнати при плъхове в дози до 250 mg/kg/дневно. Дозите при плъхове и зайци осигуряват системна експозиция съответно 1 до 4 и 5 пъти по-висока от максималната препоръчвана доза при хора (300 mg).

Фармакологичните проучвания за безопасност не показват нежелани ефекти върху функциите на централната нервна система, дихателната или сърдечно-съдовата система. Находките при проучвания за токсичност при многократно приложение при животни потвърждават известния потенциал за локално дразнене или очакваните фармакологични ефекти на алискирен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Кросповидон  
Магнезиев стеарат  
Целулоза, микрокристална  
Повидон  
Силициев диоксид, колоиден, безводен  
Хипромелоза  
Макрогол  
Талк  
Железен оксид, черен (E 172)  
Железен оксид, червен (E 172)  
Титанов диоксид (E 171)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

PA/Alu/PVC блистери:

Опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 или 280 таблетки.

Опаковките, съдържащи 84 (3x28), 98 (2x49) или 280 (20x14) таблетки са групови опаковки.

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:

Опаковки, съдържащи 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 или 280 таблетки.

Опаковките, съдържащи 98 (2x49) или 280 (20x14) таблетки, са групови опаковки.

Опаковките, съдържащи 56 и 98 (2x49) таблетки, са перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

22.08.2007

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sprimeo 300 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 300 mg алискирен (aliskiren) (като хемифумарат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Бледочервена, двойноизпъкнала, елипсовидна таблетка с отпечатано 'IU' от едната страна и 'NVR' от другата.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Лечение на есенциална хипертония.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Препоръчаната доза на Sprimeo е 150 mg веднъж дневно. При пациенти, при които артериалното налягане не се контролира адекватно, дозата може да се увеличи до 300 mg веднъж дневно.

Траен антихипертензивен ефект се наблюдава до две седмици (85-90%) след започване на лечението с доза от 150 mg веднъж дневно.

Sprimeo може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства, с изключение на комбинация с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) или ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Sprimeo трябва да се приема веднъж дневно с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Sprimeo не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

#### Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Sprimeo не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Едновременното приложение на Sprimeo с АРБ или АСЕ инхибитори при пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) е противопоказно (вж. точка 4.3).

#### Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

#### Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Препоръчителната начална доза на алискирен при пациенти в старческа възраст е 150 mg. При повечето пациенти в старческа възраст не се наблюдава клинично значимо допълнително понижение на артериалното налягане при увеличаване на дозата до 300 mg.

#### Педиатрични пациенти (под 18 години)

Не се препоръчва употребата на Sprimeo при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Анамнеза за ангиоедем при прием на алискирен.

Вроден или идиопатичен ангиоедем.

Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).

Едновременната употреба на алискирен с циклоспорин и итраконазол, два много мощни инхибитори на P-gp, или други мощни инхибитори на P-gp (напр. хинидин), е противопоказана (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Алискирен трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сериозна застойна сърдечна недостатъчност функционален клас III-IV по NYHA (New York Heart Association).

При поява на тежка и продължителна диария, приемът на Sprimeo трябва да бъде преустановен.

#### Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има съобщение за случаи на хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), при чувствителни индивиди, особено при комбиниране на лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Затова, двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система чрез комбиниране на алискирен с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE инхибитор) или ангиотензин II рецепторен блокатор (АРБ) не се препоръчва.

Приложението на алискирен в комбинация с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациенти със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (вж. точка 4.3).

#### Ангиоедем

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, при пациентите, лекувани с алискирен се съобщава за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика).

При част от тези пациенти съществува анамнеза за развитие на ангиоедем или на симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем, дължащи се в част от случаите на употребата на други лекарства, способни да предизвикат появата на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин рецепторни блокери) (вж. точка 4.8).

Пациентите с анамнеза за ангиоедем могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем по време на лечението с алискирен (вж. точки 4.3 и 4.8). Необходимо е повишено внимание при предписването на алискирен на пациенти с анамнеза за ангиоедем и такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението (вж. точка 4.8) и особено при започване на лечението.

При развитие на ангиоедем е необходимо незабавно преустановяване на приема на Sprimeo, провеждане на подходяща терапия и проследяване до пълно и трайно отзвучаване на възникналите признаци и симптоми. При засягане на езика, глотиса и ларинкса трябва да се приложи адреналин. В допълнение, необходимо е да се вземат мерки за поддържане на свободни дихателни пътища.

#### Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

При пациентите с изразен обемен и/или солеви дефицит (напр. пациенти приемащи високи дози диуретици) може да настъпи симптоматична хипотония след започване на лечението с Sprimeo. Това състояние трябва да се коригира преди прилагането на Sprimeo, или лечението трябва да започне под непосредствено лекарско наблюдение.

#### Бъбречно увреждане

Sprimeo не е изследван в клинични проучвания при пациенти с хипертония и тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  или  $1,70 \text{ mg/dl}$  за жени и  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  или  $2,00 \text{ mg/dl}$  за мъже и/или ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), анамнеза за диализа, нефротичен синдром или реновазална хипертония. Sprimeo не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен в присъствието на предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност фактори, като например хиповолемия (напр. поради кръвозагуба, тежка или продължителна диария, продължително повръщане и др.), сърдечно заболяване, чернодробно заболяване, захарен диабет или бъбречно заболяване. Едновременното приложение на алискирен с ACE инхибитори или АРБ е противопоказно при пациенти с бъбречно увреждане ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). По време на пост-маркетинговия опит се съобщава за случаи на остра бъбречна недостатъчност, обратима при преустановяване на лечението, при рискови пациенти, получаващи алискирен. При поява на някакви признаци на бъбречна недостатъчност, приемът на алискирен трябва незабавно да се преустанови.

По време на постмаркетинговия опит с алискирен е наблюдавано повишаване на серумния калий, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително нивата на серумните електролити.

#### Стеноза на бъбречната артерия

Няма налични контролирани клинични данни за употребата на Sprimeo при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия, или със стеноза на артерия на единствен бъбрек. Въпреки това, както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, налице е повишен риск от бъбречна недостатъчност, включително остра бъбречна недостатъчност, при лечение на пациенти със стеноза на бъбречната артерия с алискирен. Поради тази причина, при такива пациенти е необходимо повишено внимание. При възникване на бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се преустанови.

#### Умерени инхибитори на P-gr

Едновременното прилагане на алискирен  $300 \text{ mg}$  с кетоконазол  $200 \text{ mg}$  или верапамил  $240 \text{ mg}$  повишава AUC на алискирен, съответно със  $76\%$  или  $97\%$ . Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен едновременно с умерени инхибитори на P-gr

като кетоконазол или верапамил (вж. точка 4.5).

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказано при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Веществата, които са изпитвани в клинични фармакокинетични проучвания включват аценокумарол, атенолол, цефексид, пиоглитазон, алопуринол, изосорбид-5-мононитрат и хидрохлортиазид. Не са установени взаимодействия.

Едновременното приложение на алискирен и метформин ( $\downarrow 28\%$ ), амлодипин ( $\uparrow 29\%$ ) или циметидин ( $\uparrow 19\%$ ) води до промяна между 20% и 30% в  $C_{\max}$  и AUC на Sprimeo. При прилагане с аторвастатин, AUC и  $C_{\max}$  на Sprimeo в стационарно състояние се повишават с 50%. Едновременното приложение на Sprimeo няма значимо влияние върху фармакокинетиката на аторвастатин метформин и амлодипин. В резултат на това не е необходима корекция на дозата на Sprimeo или на тези лекарствени продукти при едновременно приложение.

Бионаличността на дигоксин и верапамил може слабо да се понижи от Sprimeo.

При опитни животни е доказано, че P-gp е основен фактор, определящ бионаличността на Sprimeo. Поради тази причина, индуктори на P-gp (жълт кантарион, рифампицин) биха могли да понижат бионаличността на Sprimeo.

##### Взаимодействия с CYP450

Алискирен не инхибира изоензимите на CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A). Алискирен не индуцира CYP3A4. Поради тази причина не се очаква алискирен да повлияе системната експозиция на вещества, които инхибират, индуцират или се метаболизират от тези ензими. Алискирен се метаболизира в минимална степен от цитохром P450 ензимите, следователно не се очакват взаимодействия вследствие инхибиране или индукция на CYP450 изоензимите. Инхибиторите на CYP3A4 обаче често повлияват и P-gp. Поради тази причина може да се очаква увеличена експозиция на алискирен при едновременно прилагане с CYP3A4 инхибитори, които инхибират и P-gp (вж. по-долу взаимодействия с P-гликопротеин).

##### Взаимодействия с P-гликопротеин

При предклинични проучвания е установено, че MDR1/Mdr1a/b (P-gp) е главната ефлуксна система, включена в чревната абсорбцията и жлъчната екскреция на алискирен. В клинично проучване, рифампицин, който е индуктор на P-гликопротеин, намалява бионаличността на алискирен с около 50%. Други индуктори на P-гликопротеин (жълт кантарион, рифампицин) могат да понижат бионаличността на Sprimeo. Въпреки че това не е изследвано за алискирен, се знае, че P-gp регулира тъканното усвояване на редица субстрати и инхибиторите на P-gp могат да повишат съотношението тъканна към плазмена концентрация. Поради тази причина инхибиторите на P-gp могат да доведат до повишаване на тъканните нива в по-голяма степен отколкото на плазмените нива. Потенциалът за лекарствени взаимодействия на P-gp мястото по всяка вероятност ще зависи от степента на инхибиране на този транспортер.

##### Мощни инхибитори на P-gp

Проучване за лекарствени взаимодействия с еднократна доза при здрави доброволци е показало, че циклоспорин (200 и 600 mg) повишава  $C_{\max}$  на алискирен 75 mg приблизително 2,5 пъти и AUC приблизително 5 пъти. Повишението може да е по-високо при по-високи дози алискирен. При здрави доброволци итраконазол (100 mg) повишава AUC и  $C_{\max}$  на алискирен (150 mg) съответно 6,5 и 5,8 пъти. Поради тази причина едновременната употреба на алискирен и мощни инхибитори на P-gp е противопоказана (вж. точка 4.3).

##### Умерени инхибитори на P-gp

Едновременното прилагане на кетоконазол (200 mg) или верапамил (240 mg) с алискирен (300 mg) води до увеличаване, съответно със 76% или 97% на AUC на алискирен. Очаква се промяната в плазмените нива на алискирен в присъствието на кетоконазол или верапамил да бъде в диапазона, който би се постигнал, ако дозата на алискирен се удвои; в контролирани клинични проучвания е установено, че дози на алискирен до 600 mg или два пъти най-високата препоръчителна терапевтична доза, се понасят добре. Предклиничните проучвания показват, че едновременното прилагане на алискирен и кетоконазол увеличава стомашно-чревната абсорбция и намалява жлъчната екскреция на алискирен. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на алискирен едновременно с кетоконазол, верапамил или други умерени инхибитори на P-gp (кларитромицин, телитромицин, еритромицин, амиодарон).

#### P-gp субстрати или слаби инхибитори

Не са наблюдавани значими взаимодействия с атенолол, дигоксин, амлодипин или циметидин. При прилагане с аторвастатин (80 mg), AUC и  $C_{max}$  на алискирен (300 mg) в стационарно състояние се увеличават с 50%.

#### Инхибитори на транспортиращи органични аниони полипептиди (ОАТР)

Предклиничните проучвания показват, че алискирен може да бъде субстрат на транспортиращи органични аниони полипептиди. Поради тази причина съществува потенциална възможност за реакции на взаимодействие между инхибитори на ОАТР и алискирен при едновременно приложение (вж. „Взаимодействие със сок от грейпфрут“).

#### Фуросемид

При едновременното приложение на алискирен с фуросемид, AUC и  $C_{max}$  на фуросемид се понижават съответно с 28% и 49%. По тази причина се препоръчва проследяване на ефекта при започване и коригиране на лечението с фуросемид, за да се избегне възможна нерационална употреба в клинични условия на обемно натоварване.

#### Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

Както и при други средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, НСПВС могат да понижат антихипертензивния ефект на алискирен. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст) прилагането на алискирен едновременно с НСПВС може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможно възникване на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради тази причина при комбиниране на алискирен с НСПВС е необходимо повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст.

#### Лекарствени продукти, повлияващи нивото на серумния калий

Едновременното приложение с други лекарства, повлияващи РААС, НСПВС или средства, повишаващи нивата на серумния калий (напр. калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий. Препоръчва се повишено внимание, ако едновременното приложение със средства, повлияващи нивата на серумния калий се счита за необходимо. Комбинирането на алискирен с АРБ или ACE инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и при пациенти с бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

#### Сок от грейпфрут

Прилагането на сок от грейпфрут с алискирен води до понижаване на AUC и  $C_{max}$  на алискирен. Едновременното прилагане с алискирен 150 mg води до 61% понижение на AUC на алискирен, а едновременното прилагане с алискирен 300 mg води до 38% понижение на AUC на алискирен. Това понижение вероятно се дължи на инхибиране от сока от грейпфрут на усвояването на алискирен, медирано от транспортиращ органични аниони полипептид, в гастроинтестиналния тракт. Следователно, поради опасността от неуспех в лечението, Sprimeo не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

## Варфарин

Ефектите на Sprimeo върху фармакокинетиката на варфарин не са оценявани.

## Прием на храна

Храните с високо съдържание на мазнини значително понижават абсорбцията на Sprimeo.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма данни за употребата на алискирен при бременни жени. Sprimeo не е тератогенен при плъхове и зайци (вж. точка 5.3). Други вещества, които директно въздействат на РААС са свързани със сериозни фетални малформации и неонатална смърт. Както всяко лекарство, което директно взаимодейства с РААС, Sprimeo не трябва да се използва по време на първия триместър на бременността или при жени, които планират да забременеят и е противопоказан по време на втория и третия триместър (вж. точка 4.3). Медицинските специалисти, които предписват средства, действащи на РААС, трябва да обсъдят с жените с детероден потенциал възможните рискове на тези средства по време на бременност. Ако по време на лечението се установи бременност, приемът на Sprimeo трябва съответно да се прекрати.

### Кърмене

Не е известно дали алискирен се екскретира в кърмата. Sprimeo се екскретира в млякото на лактиращи плъхове. Поради тази причина не се препоръчва употребата му при жени, които кърмят.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак при шофиране и работа с машини трябва да се има в предвид, че по време на приема на антихипертензивни лекарствени продукти понякога може да се появят замаяност или умора. Sprimeo повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Sprimeo е оценен за безопасност при повече от 7 800 пациенти, включително повече от 2 300 пациенти лекувани в продължение на 6 месеца, и повече от 1 200 пациенти, лекувани в продължение на 1 година. Честотата на нежеланите реакции не показва връзка с пола, възрастта, индекса на телесна маса, расовата или етническата принадлежност. Лечението с Sprimeo, при дози до 300 mg, води до обща честота на нежеланите лекарствени реакции подобна на тази при плацебо. Нежеланите реакции като цяло са леки и преходни по характер, и само в редки случаи са налагали прекратяване на лечението. Най-честата нежелана реакция е диария.

Нежеланите лекарствени реакции (Таблица 1) са подредени по честота, като се започва с най-честите, чрез използване на следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1

|                                                                        |                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушения на нервната система</b>                                   |                                                                                                                            |
| Чести:                                                                 | Замаяност                                                                                                                  |
| <b>Съдови нарушения</b>                                                |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                               | Хипотония                                                                                                                  |
| Нечести:                                                               | Хиперкалиемия                                                                                                              |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                       |                                                                                                                            |
| Чести:                                                                 | Диария                                                                                                                     |
| <b>Нарушения на имунната система</b>                                   |                                                                                                                            |
| Редки                                                                  | Реакции на свръхчувствителност                                                                                             |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                          |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                               | Обрив, тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително токсична епидермална некролиза (ТЕН) и реакции на устната лигавица |
| Редки:                                                                 | Ангиедем                                                                                                                   |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> |                                                                                                                            |
| Чести:                                                                 | Артралгия                                                                                                                  |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                       |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                               | Остра бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане                                                                          |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                               | Периферни отоци                                                                                                            |
| <b>Изследвания</b>                                                     |                                                                                                                            |
| Чести:                                                                 | Хиперкалиемия                                                                                                              |
| Редки:                                                                 | Намаляване на хемоглобина, намаляване на хематокрита                                                                       |
| Редки:                                                                 | Повишаване на серумния креатинин                                                                                           |

По време на лечението с алискирен са наблюдавани по-честа поява на ангиоедем и реакции на свръхчувствителност. В хода на контролирани клинични проучвания, ангиоедем и реакции на свръхчувствителност възникват рядко при терапия с алискирен, с честота, сравнима с тази при лечение с плацебо или със сравнителните лекарствени продукти.

По време на постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на ангиоедем или за симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем (оток на лицето, устните, гърлото и/или езика). При част от пациентите съществува анамнеза за развитие на ангиоедем или на симптоми, предполагащи наличието на ангиоедем, дължащи се в част от случаите на употребата на други лекарства, способни да предизвикат появата на ангиоедем, включително инхибитори на РААС (АСЕ инхибитори или АРБ).

По време на постмаркетинговия опит също има съобщения за случаи на реакции на свръхчувствителност.

При поява на някакви признаци, предполагащи реакция на свръхчувствителност/ангиоедем (по-специално затруднено дишане или преглъщане, обрив, сърбеж, уртикария или подуване на лицето, крайниците, очите, устните и/или езика, замаяност), пациентите трябва да преустановят терапията и да се свържат с лекар (вж. точка 4.4).

При постмаркетинговия опит се съобщава за артралгия. В някои случаи артралгията се проявява като част от реакция на свръхчувствителност.

#### Лабораторни находки

При контролирани клинични проучвания, клинично значимите промени в стандартните лабораторни показатели са нечесто свързани с приложението на Sprimeo. При клинични проучвания при пациенти с хипертония, Sprimeo няма клинично значими ефекти върху общия холестерол, липопротеините с висока плътност (HDL-C), триглицеридите на гладно, кръвната захар на гладно и пикочната киселина.

*Хемоглобин и хематокрит:* Наблюдавано е леко понижаване в стойностите на хемоглобина и

хематокрита (средно понижаване съответно с 0,05 mmol/l и 0,16 обемни процента). Нито един пациент не прекратява лечението поради анемия. Този ефект се наблюдава и при други средства действащи на системата ренин-ангиотензин, като АСЕ инхибитори и АРБ.

*Серумен калий:* Наблюдавано е повишаване на нивото на серумния калий при алискирен, което може да бъде по-силно изразено при едновременно приложение с други средства, въздействащи върху РААС или НСПВС. В съответствие със стандартната медицинска практика, ако едновременното приложение се счита за необходимо, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция, включително серумните електролити. Едновременното приложение на алискирен с АРБ или АСЕ инхибитори е противопоказно при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

По време на постмаркетинговия опит има съобщения за случаи на бъбречна дисфункция и остра бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (вж. точка 4.4). Съобщава се също така за случаи на поява на периферни отоци, повишаване на серумния креатинин, тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително токсична епидермална некролиза (ТЕН) и реакции на устната лигавица.

#### 4.9 Предозиране

Съществуват ограничени данни за предозиране при хора. Най-вероятната проява на предозиране е хипотония, свързана с антихипертензивния ефект на алискирен. В случай на симптоматична хипотония трябва да се започне поддържащо лечение.

При проучване при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (КСБЗ), провеждащи хемодиализа, диализният клирънс на алискирен е нисък ( $< 2\%$  от пероралния клирънс). Следователно, диализата не е подходяща за лечение на предозиране на алискирен.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитор на ренина, АТС код: C09XA02

Алискирен е перорално активен, непептиден, мощен и селективен директен инхибитор на човешкия ренин.

Чрез инхибиране на ензима ренин, алискирен инхибира РААС на мястото на активиране, като блокира преобразуването на ангиотензиноген до ангиотензин I и понижава нивата на ангиотензин I и ангиотензин II. Докато другите лекарства, които инхибират РААС (АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ)), предизвикват компенсаторно покачване на плазмената ренинова активност (ПРА), лечението с алискирен понижава плазмената ренинова активност (ПРА) при пациенти с хипертония с приблизително 50 до 80%. Подобно понижаване е установено при комбиниране на алискирен с други антихипертензивни средства. Клиничните последиствия от разликите в ефекта върху ПРА не са известни до момента.

#### Хипертония

При пациенти с хипертония, еднократното дневно приложение на Sprimeo в дози от 150 mg и 300 mg води до доза-зависимо понижаване, както на систолното, така и на диастолното артериално налягане, което се запазва през целия 24-часов дозов интервал (запазвайки благоприятния си ефект в ранните сутрешни часове) със средно съотношение на пиковата към най-ниската плазмена концентрация при диастолно повлияване до 98% за дозата от 300 mg. 85 до 90% от максималния ефект на понижаване на артериалното налягане се наблюдава след

2 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане се запазва по време на продължително лечение и не зависи от възрастта, пола, индекса на телесна маса и етническата принадлежност. Sprimeo е изпитван при 1 864 пациенти на възраст 65 години или по-възрастни и при 426 пациенти на възраст 75 години или по-възрастни.

Проучвания на монотерапия с Sprimeo са показали ефекти на понижаване на артериалното налягане, сравними с тези при други класове антихипертензивни лекарствени средства в това число АСЕ инхибитори и АРБ. В сравнение с диуретик (хидрохлортиазид – ХХТЗ), Sprimeo 300 mg понижава систолното/диастолно артериално налягане с 17,0/12,3 mmHg, в сравнение с 14,4/10,5 mmHg при ХХТЗ 25 mg, след 12-седмично лечение.

Има проучвания на комбинирана терапия с Sprimeo добавен към диуретика хидрохлортиазид, блокера на калциевите канали амлодипин и бета-блокера атенолол. Тези комбинации са толерирани добре. Sprimeo индуцира адитивен ефект на понижаване на кръвното налягане, когато се добави към хидрохлортиазид. При пациенти, които не отговарят адекватно на 5 mg от блокера на калциеви канали амлодипин, добавянето на Sprimeo 150 mg е имало ефект на понижаване на артериалното налягане, подобен на този, получен при повишаване на дозата на амлодипин до 10 mg, но с по-ниска честота на едем (алискирен 150 mg/амлодипин 5 mg 2,1% спр. амлодипин 10 mg 11,2%).

Ефикасността и безопасността на алискирен-базирана терапия са сравнени с тези на рамиприл-базирана терапия в хода на 9-месечно неинфериорно проучване при 901 пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години) с есенциална систолна хипертония. Алискирен 150 mg или 300 mg дневно и рамиприл 5 mg или 10 mg дневно са прилагани в продължение на 36 седмици с възможност за добавяне към терапията на хидрохлортиазид (12,5 mg или 25 mg) на 12-та седмица и амлодипин (5 mg или 10 mg) на 22-ра седмица. По време на 12 седмичния период монотерапията с алискирен понижава систолното/диастолното артериално налягане с 14,0/5,1 mmHg спрямо постигнатото с рамиприл понижаване от 11,6/3,6 mmHg, съответстващо на това, че алискирен е не по-малко ефикасен от рамиприл при избраните дози и разликата при систолното и при диастолното налягане е статистически значима. Поносимостта е сравнима в двете терапевтични рамена, независимо че за кашлица се съобщава по-често при схемата с рамиприл, отколкото с алискирен (14,2% спрямо 4,4%), докато диарията е била по-честа при схемата с алискирен, отколкото с рамиприл (6,6% спрямо 5,0%).

В 8-седмично проучване при 754 пациенти с хипертония в старческа възраст ( $\geq 65$  години) и много възрастни пациенти (30%  $\geq 75$  години), приложението на алискирен в дози от 75 mg, 150 mg и 300 mg показва статистически значимо намаляване на артериалното налягане (както на систолното, така и на диастолното налягане) спрямо плацебо. При увеличаване на дозата алискирен на 300 mg не се наблюдава допълнително понижаване на артериалното налягане спрямо дозата от 150 mg. И трите дози се понасят добре, както от пациентите в старческа възраст, така и от много възрастните пациенти.

При пациенти с хипертония и затлъстяване, които не отговарят адекватно на лечение с ХХТЗ 25 mg, добавянето към лечението на Sprimeo 300 mg води до адитивен ефект на понижаване на артериалното налягане, който е сравним с този при добавяне към лечението на ирбесартан 300 mg или амлодипин 10 mg.

При пациенти, лекувани при контролирани клинични проучвания няма доказателства за хипотония при приложение на първата доза, както и за ефект върху честотата на пулса. Прекомерна хипотония се наблюдава нечесто (0,1%) при пациенти с неусложнена хипертония, лекувани с Sprimeo като монотерапия. Хипотонията е нечеста ( $< 1\%$ ) и по време на комбинираното лечение с други антихипертензивни средства. При спиране на лечението, артериалното налягане се възвръща постепенно до изходните стойности за период от няколко седмици, като няма доказателства за ребаунд ефект при артериалното налягане и ПРА.

В 36-седмично проучване при 820 пациенти с исхемична левокамерна дисфункция, не се

налюдават ползи по отношение на камерното ремоделиране, оценено чрез крайния систолен обем на лявата камера, при лечение с алискирен спрямо плацебо, добавено към фоновата терапия.

Общият брой на случаите на сърдечно-съдова смърт, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, повторен инфаркт, инсулт и внезапна смърт с опит за ресусцитация, са сходни в алискирен и плацебо групата. Въпреки това, при пациентите, получаващи алискирен има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция спрямо плацебо групата.

Алискирен е оценен за ползи по отношение на сърдечно-съдовата система и/или бъбреците, в двойно сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано изпитване при 8 606 пациенти със захарен диабет тип 2 и хронична бъбречна недостатъчност (доказана чрез протеинурия и/или  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), със или без сърдечно-съдово заболяване. При повечето пациенти, артериалното налягане е добре контролирано в изходната точка. Първичната крайна точка е съставена от сърдечно-съдови и и бъбречни усложнения.

В това проучване, алискирен 300 mg е сравнен с плацебо, при добавяне към стандартната терапия, включваща или инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин рецепторен блокер. Проучването е прекратено преждевременно, тъй като при участниците не са наблюдавани ползи от прилагането на алискирен. Предварителните резултати показват коефициент на риск за първична крайна точка от 1,09, в полза на плацебо (95% Доверителен интервал: 0,97, 1,22, 2-странин  $p=0,17$ ). Освен това, е наблюдавана повишена честота на сериозни нежелани събития при алискирен, спрямо плацебо, на бъбречни усложнения (4,7% спрямо 3,3%), на хиперкалиемия (36,9% спрямо 27,1%), на хипотония (18,4% спрямо 14,6%) и на инсулт (2,7% спрямо 2,0%). Повишената честота на не-фатални случаи на инсулт е по-силно изразено при пациентите с бъбречна недостатъчност.

До този момент не са известни благоприятни ефекти на Sprimeo върху смъртността и сърдечно-съдовата заболяемост и увреждането на таргетните органи.

#### Сърдечна електрофизиология

В хода на рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани и контролирани с активно вещество проучвания, чрез използване на стандартна и Холтер електрокардиография, не е установен ефект върху QT интервала.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

След абсорбция при перорално приложение, пиковата плазмена концентрация на алискирен се достига след 1-3 часа. Абсолютната бионаличност на алискирен е приблизително 2-3%. Храни с високо съдържание на мазнини понижават  $C_{\max}$  с до 85% и AUC с до 70%. Стационарна плазмена концентрация се достига в рамките на 5-7 дни след приложение веднъж дневно и стационарното ниво е приблизително 2 пъти по-високо отколкото при началната доза.

#### Разпределение

След интравенозно приложение, средният обем на разпределение при стационарно състояние е приблизително 135 литра, което показва, че алискирен се разпределя екстензивно в извънсъдовото пространство. Свързването на алискирен с плазмените протеини е умерено (47-51%) и независимо от концентрацията.

#### Метаболизъм и елиминиране

Средният полуживот е приблизително 40 часа (в интервала от 34 до 41 часа). Алискирен се екскретира основно като непроменено вещество във фецеса (78%). Приблизително 1,4% от общата перорална доза се метаболизира. Ензимът, отговорен за този метаболизъм е CYP3A4. Приблизително 0,6% от дозата след перорално приложение се възстановява в урината. След

интравенозно приложение, средният плазмен клирънс е приблизително 9 l/час.

#### Линейност/нелинейност

Експозицията на алискирен се увеличава над пропорционалното на увеличението на дозата ниво. След еднократно приложение на доза в диапазон от 75 до 600 mg, двукратно увеличение на дозата води съответно до ~2,3 и 2,6-кратно увеличение на AUC и  $C_{max}$ . В стационарно състояние, не-линейността може да е по-силно изразена. Механизмите, отговорни за отклонението от линейната зависимост не са установени. Възможен механизъм е насищането на транспортните системи на мястото на абсорбция или на хепато-билиарния клирънс.

#### Особености при пациенти

Алискирен е ефективно, еднократно дневно, антихипертензивно лечение при възрастни пациенти независимо от пола, възрастта, индекса на телесна маса и етническата принадлежност.

AUC е 50% по-висока при пациенти в старческа възраст (> 65 години), отколкото при млади индивиди. Полът, теглото и етническият произход нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на алискирен.

Фармакокинетиката на алискирен е оценена при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност. Относителните AUC и  $C_{max}$  на алискирен при лица с бъбречно увреждане са в интервала от 0,8 до 2 пъти над нивата при здрави лица, след прием на еднократна доза и при стационарно състояние. Тези наблюдавани промени, обаче, не корелират с тежестта на бъбречното увреждане. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се изисква корекция на първоначалната доза на Sprimeo (вж. точки 4.2 и 4.4). Sprimeo не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Едновременното приложение на Sprimeo с АРБ или АСЕ инхибитори при пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) е противопоказно (вж. точка 4.3).

Фармакокинетиката на алискирен е оценена при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, на хемодиализа. Прилагането на еднократна доза от 300 mg алискирен е свързано с много малки промени във фармакокинетиката на алискирен (промяна в  $C_{max}$  до по-малко от 1,2 пъти; повишение в AUC до 1,6 пъти), в сравнение със здрави индивиди. Времето на провеждане на хемодиализата не повлиява значимо фармакокинетиката на алискирен при пациенти с КСБЗ. Следователно, ако се прецени, че се налага прилагането на алискирен при пациенти с КСБЗ на хемодиализа, няма основания за коригиране на дозата при тези пациенти. Все пак, не се препоръчва употребата на алискирен при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на алискирен не се повлиява в значима степен при пациенти с леко до тежко чернодробно заболяване. Следователно, при пациентите с леко до тежко чернодробно увреждане не се изисква корекция на първоначалната доза на алискирен.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Карциногенният потенциал е оценен в хода на 2-годишно проучване при плъхове и 6-месечно трансгенно проучване при мишки. Не е установен карциногенен потенциал. Съобщените един случай на аденом на колона и един случай на аденокарцином на цекума при плъхове в дози от 1 500 mg/kg/дневно не са статистически значими. Въпреки, че алискирен има известен иритационен потенциал, границите на безопасност при хора при доза от 300 mg, установени в хода на проучване при здрави доброволци, се приемат за подходящи при 9-11 пъти нивата, въз основа на концентрациите във фецеса или 6 пъти въз основа на концентрациите в лигавицата в сравнение с 250 mg/kg/дневно при проучването за канцерогенност при плъхове.

Алискирен няма никакъв мутагенен потенциал при *in vitro* и *in vivo* проучвания за мутагенност. Тестовите включват *in vitro* тестове с бактериални клетки и клетки от бозайник, и *in vivo*

изследвания при плъхове.

Проучванията за репродуктивна токсичност с алискирен не показват никакви данни за ембрио-фетална токсичност или тератогенност в дози до 600 mg/kg/дневно при плъхове и 100 mg/kg/дневно при зайци. Фертилитетът, пренаталното развитие и постнаталното развитие не са засегнати при плъхове в дози до 250 mg/kg/дневно. Дозите при плъхове и зайци осигуряват системна експозиция съответно 1 до 4 и 5 пъти по-висока от максималната препоръчвана доза при хора (300 mg).

Фармакологичните проучвания за безопасност не показват нежелани ефекти върху функциите на централната нервна система, дихателната или сърдечно-съдовата система. Находките при проучвания за токсичност при многократно приложение при животни потвърждават известния потенциал за локално дразнене или очакваните фармакологични ефекти на алискирен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Кросповидон  
Магнезиев стеарат  
Целулоза, микрокристална  
Повидон  
Силициев диоксид, колоиден, безводен  
Хипромелоза  
Макрогол  
Талк  
Железен оксид, черен (E 172)  
Железен оксид, червен (E 172)  
Титанов диоксид (E 171)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

PA/Alu/PVC блистери:

Опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 или 280 таблетки.

Опаковките, съдържащи 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) или 280 (20x14) таблетки са групови опаковки.

PVC/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) - Alu блистери:

Опаковки, съдържащи 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 или 280 таблетки.

Опаковките, съдържащи 98 (2x49) или 280 (20x14) таблетки, са групови опаковки.

Опаковките, съдържащи 56 и 98 (2x49) таблетки, са перфорирани еднородни блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/407/001-010  
EU/1/07/407/031-040

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

22.08.2007

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно ПУР, представена в Модул 1.8.2. на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (СНМР).

Съгласно указанията на СНМР относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска;
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска);
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

## **УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

## **ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

В определения срок ПРУ ще изпълни следните мерки:

| Описание                                                                                                                                    | Срок               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| ПРУ трябва да представи финалните резултати и доклада от проучването ALTITUDE, за активната фаза на лечение, когато са налични.             | 31 Юли 2012        |
| ПРУ трябва да представи актуализиран план за управление на риска (ПУР), който адекватно да описва всички въпроси, свързани с безопасността, | До един месец след |

|                                                                                                                                              |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| дейностите по лекарствената безопасност и мерките, предназначени за установяване, определяне, предотвратяване или минимизиране на рисковете. | решението на Комисията |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sprimeo 150 mg филмирани таблетки  
Алискирен

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 филмирани таблетки  
14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
50 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                       |
|-----------------|-----------------------|
| EU/1/07/407/001 | 7 филмирани таблетки  |
| EU/1/07/407/002 | 14 филмирани таблетки |
| EU/1/07/407/003 | 28 филмирани таблетки |
| EU/1/07/407/004 | 30 филмирани таблетки |
| EU/1/07/407/005 | 50 филмирани таблетки |
| EU/1/07/407/006 | 56 филмирани таблетки |
| EU/1/07/407/008 | 90 филмирани таблетки |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Sprimeo 150 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА PCTFE/PVC  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sprimeo 150 mg филмирани таблетки  
Алискирен

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
50 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                                      |
|-----------------|------------------------------------------------------|
| EU/1/07/407/021 | 14 филмирани таблетки                                |
| EU/1/07/407/022 | 28 филмирани таблетки                                |
| EU/1/07/407/023 | 30 филмирани таблетки                                |
| EU/1/07/407/024 | 50 филмирани таблетки                                |
| EU/1/07/407/025 | 56 филмирани таблетки                                |
| EU/1/07/407/026 | 56 филмирани таблетки (перфориран еднодозов блистер) |
| EU/1/07/407/027 | 90 филмирани таблетки                                |
| EU/1/07/407/028 | 98 филмирани таблетки                                |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Spriteo 150 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**БЛИСТЕР**

**БЛИСТЕР (КАЛЕНДАРЕН)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sprimeo 150 mg филмирани таблетки

Алискирен

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

Понеделник

Вторник

Сряда

Четвъртък

Петък

Събота

Неделя

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (БЕЗ BLUE BOX),  
СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sprimeo 150 mg филмирани таблетки  
Алискирен

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки  
Част от груповая опаковка, състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.  
28 филмирани таблетки  
Част от груповая опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка съдържаща 28 таблетки.  
49 филмирани таблетки  
Част от груповая опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                |
|-----------------|--------------------------------|
| EU/1/07/407/007 | 84 филмирани таблетки (3x28)   |
| EU/1/07/407/009 | 98 филмирани таблетки (2x49)   |
| EU/1/07/407/010 | 280 филмирани таблетки (20x14) |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Sprimeo 150 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (С BLUE BOX),  
СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sprimeo 150 mg филмирани таблетки  
Алискирен

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

84 филмирани таблетки  
Групова опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка съдържаща 28 таблетки.  
98 филмирани таблетки  
Групова опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.  
280 филмирани таблетки  
Групова опаковка, състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                |
|-----------------|--------------------------------|
| EU/1/07/407/007 | 84 филмирани таблетки (3x28)   |
| EU/1/07/407/009 | 98 филмирани таблетки (2x49)   |
| EU/1/07/407/010 | 280 филмирани таблетки (20x14) |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Primeo 150 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (БЕЗ BLUE BOX),  
СЪДЪРЖАЩА PCTFE/PVC БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sprimeo 150 mg филмирани таблетки  
Алискирен

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки  
Част от груповая опаковка, състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.  
49 филмирани таблетки  
Част от груповая опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| EU/1/07/407/029 | 98 филмирани таблетки (2x49) (перфориран еднодозов блистер) |
| EU/1/07/407/030 | 280 филмирани таблетки (20x14)                              |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Sprimeo 150 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (С BLUE BOX),  
СЪДЪРЖАЩА PCTFE/PVC БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Spriemo 150 mg филмирани таблетки  
Алискирен

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg алискирен (като хемифумарат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

280 филмирани таблетки  
Групова опаковка, състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.  
98 филмирани таблетки  
Групова опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| EU/1/07/407/029 | 98 филмирани таблетки (2x49) (перфориран еднодозов блистер) |
| EU/1/07/407/030 | 280 филмирани таблетки (20x14)                              |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Sprimeo 150 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sprimeo 300 mg филмирани таблетки  
Алискирен

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат),.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 филмирани таблетки  
14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
50 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                       |
|-----------------|-----------------------|
| EU/1/07/407/011 | 7 филмирани таблетки  |
| EU/1/07/407/012 | 14 филмирани таблетки |
| EU/1/07/407/013 | 28 филмирани таблетки |
| EU/1/07/407/014 | 30 филмирани таблетки |
| EU/1/07/407/015 | 50 филмирани таблетки |
| EU/1/07/407/016 | 56 филмирани таблетки |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Sprimeo 300 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА PCTFE/PVC  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sprimeo 300 mg филмирани таблетки  
Алискирен

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат),.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
50 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                                      |
|-----------------|------------------------------------------------------|
| EU/1/07/407/031 | 14 филмирани таблетки                                |
| EU/1/07/407/032 | 28 филмирани таблетки                                |
| EU/1/07/407/033 | 30 филмирани таблетки                                |
| EU/1/07/407/034 | 50 филмирани таблетки                                |
| EU/1/07/407/035 | 56 филмирани таблетки                                |
| EU/1/07/407/036 | 56 филмирани таблетки (перфориран еднодозов блистер) |
| EU/1/07/407/037 | 90 филмирани таблетки                                |
| EU/1/07/407/038 | 98 филмирани таблетки                                |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Spriteo 300 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**БЛИСТЕР**

**БЛИСТЕР (КАЛЕНДАРЕН)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sprimeo 300 mg филмирани таблетки

Алискирен

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

Понеделник

Вторник

Сряда

Четвъртък

Петък

Събота

Неделя

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (БЕЗ BLUE BOX),  
СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sprimeo 300 mg филмирани таблетки  
Алискирен

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки  
Част от груповая опаковка, състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.  
28 филмирани таблетки  
Част от груповая опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка съдържаща 28 таблетки.  
30 филмирани таблетки  
Част от груповая опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка съдържаща 30 таблетки  
49 филмирани таблетки  
Част от груповая опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                |
|-----------------|--------------------------------|
| EU/1/07/407/017 | 84 филмирани таблетки (3x28)   |
| EU/1/07/407/018 | 90 филмирани таблетки (3x30)   |
| EU/1/07/407/019 | 98 филмирани таблетки (2x49)   |
| EU/1/07/407/020 | 280 филмирани таблетки (20x14) |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Primeo 300 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (С BLUE BOX),  
СЪДЪРЖАЩА PA/ALU/PVC БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sprimeo 300 mg филмирани таблетки  
Алискирен

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

84 филмирани таблетки  
Групова опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка съдържаща 28 таблетки.  
90 филмирани таблетки  
Групова опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка съдържаща 30 таблетки.  
98 филмирани таблетки  
Групова опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.  
280 филмирани таблетки  
Групова опаковка, състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                |
|-----------------|--------------------------------|
| EU/1/07/407/017 | 84 филмирани таблетки (3x28)   |
| EU/1/07/407/018 | 90 филмирани таблетки (3x30)   |
| EU/1/07/407/019 | 98 филмирани таблетки (2x49)   |
| EU/1/07/407/020 | 280 филмирани таблетки (20x14) |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Primeo 300 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (БЕЗ BLUE BOX),  
СЪДЪРЖАЩА PCTFE/PVC БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sprimeo 300 mg филмирани таблетки  
Алискирен

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат),.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки  
Част от груповая опаковка, състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.  
49 филмирани таблетки  
Част от груповая опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| EU/1/07/407/039 | 98 филмирани таблетки (2x49) (перфориран еднодозов блистер) |
| EU/1/07/407/040 | 280 филмирани таблетки (20x14)                              |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Sprimeo 300 mg

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ (С BLUE BOX),  
СЪДЪРЖАЩА PCTFE/PVC БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Spriemo 300 mg филмирани таблетки  
Алискирен

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg алискирен (като хемифумарат),.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

280 филмирани таблетки  
Групова опаковка, състояща се от 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки.  
98 филмирани таблетки  
Групова опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка съдържаща 49 таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| EU/1/07/407/039 | 98 филмирани таблетки (2x49) (перфориран еднодозов блистер) |
| EU/1/07/407/040 | 280 филмирани таблетки (20x14)                              |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Sprimeo 300 mg

**Б. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### **Sprimeo 150 mg филмирани таблетки** Aliskiren (Алискирен)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

#### **В тази листовка:**

1. Какво представлява Sprimeo и за какво се използва
2. Преди да приемете Sprimeo
3. Как да приемате Sprimeo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Sprimeo
6. Допълнителна информация

## **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА SPRIMEO И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Sprimeo принадлежи към нов клас лекарства наречени инхибитори на ренина. Sprimeo помага за понижаване на високо кръвно налягане. Рениновите инхибитори намаляват количеството на произвеждания от организма ангиотензин II. Ангиотензин II води до свиване на кръвоносните съдове, което повишава кръвното налягане. Намаляването на количеството на ангиотензин II позволява на кръвоносните съдове да се отпуснат, което понижава кръвното налягане.

Високото кръвно налягане увеличава натоварването на сърцето и артериите. Ако това продължава за дълъг период от време, може да увреди кръвоносните съдове в мозъка, сърцето и бъбреците, и може да доведе до удар, сърдечна недостатъчност, инфаркт или бъбречна недостатъчност. Понижаването на кръвното налягане до нормалните стойности, намалява риска от настъпване на тези заболявания.

## **2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ SPRIMEO**

### **Не приемайте Sprimeo**

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към алискирен или към някоя от останалите съставки на Sprimeo. Ако считате, че може да сте алергични, поискайте съвет от Вашия лекар;
- ако сте получавали някоя от следните форми на ангиоедем (затруднено дишане или преглъщане или подуване на лицето, дланите и ходилата, очите, устните и/или езика):
  - ангиоедем при прием на алискирен;
  - наследствен ангиоедем;
  - ангиоедем без известна причина;
- през последните 6 месеца от бременността или ако кърмите, вижте точка “Бременност и кърмене”;
- ако приемате циклоспорин (лекарство, което се използва при трансплантация за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган от организма или при някои други състояния, като ревматоиден артрит или atopичен дерматит), итраконазол

- (лекарство, което се използва за лечение на гъбични инфекции) или хинидин (лекарство, което се използва за регулиране на сърдечния ритъм);
- ако имате захарен диабет или нарушена бъбречна функция или се лекувате с някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
    - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
- или
- “ангиотензин 2 рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др..

### **Обърнете специално внимание при употребата на Sprimeo**

- ако приемате диуретик (вид лекарство, известно още като отводняващи таблетки, което увеличава количеството на отделяната урина);
  - ако взимате някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
    - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
- или
- “ангиотензин 2 рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- ако имате нарушена бъбречна функция, Вашият лекар ще обмисли внимателно, дали Sprimeo е подходящ за Вас и може да поиска да Ви наблюдава внимателно;
  - ако получавате ангиоедем (затруднено дишане или преглъщане или подуване на лицето, дланите и ходилата, очите, устните и/или езика). Ако това се случи, спрете приема на Sprimeo и се свържете с Вашия лекар.

Ако някое от посочените състояния се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар преди да приемете Sprimeo.

Не се препоръчва приложението на Sprimeo при деца и юноши.

Обичайната доза на Sprimeo при пациенти на възраст 65 години и повече е 150 mg.

### **Употреба на други лекарства**

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземете други предпазни мерки, ако приемате едно от следните лекарства:

- лекарства, които увеличават количеството на калий в кръвта. Те включват калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки;
  - фуросемид, лекарство принадлежащо към групата, известна като диуретици или отводняващи таблетки, което се използва за увеличаване количеството на отделяната урина;
  - някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
    - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
- или
- “ангиотензин 2 рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- кетоконазол, лекарство, което се използва за лечение на гъбични инфекции;
  - верапамил, лекарство, което се използва за понижаване на кръвното налягане, за регулиране на сърдечния ритъм или за лечение на стенокардия;
  - някои видове болкоуспокояващи, известни като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

### **Прием на Sprimeo с храни и напитки**

Трябва да приемате Sprimeo с лека храна веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Не трябва да приемате Sprimeo едновременно със сок от грейпфрут.

### **Бременност и кърмене**

Не приемайте Sprimeo, ако сте бременна. Важно е да разговаряте с Вашия лекар незабавно, ако считате, че може да сте бременна или ако планирате да забременеете. Недейте да кърмите, ако приемате Sprimeo.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Възможно е да се чувствате замаяни и това може да повлияе способността Ви да се концентрирате. Преди да шофирате, работите с машини или извършвате други дейности, които изискват концентрация, трябва да сте сигурни, че знаете как реагирате на действието на Sprimeo.

## **3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ SPRIMEO**

Винаги приемайте Sprimeo точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Хората, които имат високо кръвно налягане често не забелязват никакви белези на проблема. Много от тях могат да се чувстват съвсем нормално. Много е важно да приемате това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар, за да получите най-добрите резултати и да намалите риска от нежелани реакции. Спазвайте определените посещения при лекаря дори да се чувствате добре.

Обичайната начална доза е една таблетка от 150 mg веднъж дневно.

В зависимост от начина, по който отговаряте на лечението, Вашият лекар може да предпише по-висока доза - една таблетка от 300 mg веднъж дневно. Вашият лекар може да предпише Sprimeo едновременно с други лекарства използвани за лечение на високо кръвно налягане.

### **Начин на приложение**

Препоръчва се да приемате таблетките с малко вода. Трябва да приемате Sprimeo с лека храна веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Не трябва да приемате Sprimeo едновременно със сок от грейпфрут.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Sprimeo**

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Sprimeo, незабавно се консултирайте с лекар. Може да се нуждаете от медицински грижи.

### **Ако сте пропуснали да приемете Sprimeo**

Ако сте пропуснали да приемете една доза Sprimeo, вземете я, веднага щом се сетите и след това приемете следващата доза в обичайното за това време. Ако, обаче, вече е почти време за Вашата следваща доза, просто трябва да приемете следващата таблетка в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

## **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

Както всички лекарства, Sprimeo може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт. Може да се наложи да спрете приема на Sprimeo.

Чести (засягат по-малко от 1 на 10 пациенти): диария, ставна болка (артралгия), високо ниво на калия в кръвта, замаяност.

Нечести (засягат по-малко от 1 на 100 пациенти): кожен обрив (може също така да е признак на алергични реакции или на ангиоедем – вижте „Редки” нежелани реакции по-долу), бъбречни проблеми, включително остра бъбречна недостатъчност (силно намаляване на количеството на отделената урина), оток на дланите, глезените или стъпалата (периферни отоци), тежки кожни реакции (токсична епидермална некролиза и/или реакции на устната лигевница – зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, лющене на кожата, висока температура), ниско кръвно налягане.

Редки (засягат по-малко от 1 на 1 000 пациенти): алергични реакции (реакции на свръхчувствителност) и ангиоедем (чиито симптоми могат да включват затруднено дишане или преглъщане, обрив, сърбеж, уртикария или подуване на лицето, дланите и стъпалата, очите, устните и/или езика, замаяност), повишаване на нивото на креатинина в кръвта.

## 5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ SPRIMEO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Sprimeo след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

### Какво съдържа Sprimeo

- Активното вещество е: алискирен (като хемифумарат) 150 mg.
- Другите съставки са: кросповидон, хипромелоза, магнезиев стеарат, макрогол, микрокристална целулоза, повидон, колоиден безводен силициев диоксид, талк, титанов диоксид (E 171), черен железен оксид (E 172), червен железен оксид (E 172).

### Как изглежда Sprimeo и какво съдържа опаковката

Sprimeo 150 mg филмирани таблетки са бледорозови, двойноизпъкнали, кръгли таблетки с отпечатано 'IL' от едната страна и 'NVR' от другата.

Sprimeo се предлага в опаковки съдържащи 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 или 280 таблетки.

Опаковките, съдържащи 84 (3x28), 98 (2x49) или 280 (20x14) таблетки са групови опаковки. Не всички видове опаковки могат да се предлагат във Вашата страна.

### Притежател на разрешението за употреба

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

### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния

представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Eesti**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +371 67 887 070

Tel: +44 1276 698370

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

**Дата на последно одобрение на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### **Sprimeo 300 mg филмирани таблетки** Aliskiren (Алискирен)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

#### **В тази листовка:**

1. Какво представлява Sprimeo и за какво се използва
2. Преди да приемете Sprimeo
3. Как да приемате Sprimeo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Sprimeo
6. Допълнителна информация

## **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА SPRIMEO И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Sprimeo принадлежи към нов клас лекарства наречени инхибитори на ренина. Sprimeo помага за понижаване на високо кръвно налягане. Рениновите инхибитори намаляват количеството на произвеждания от организма ангиотензин II. Ангиотензин II води до свиване на кръвоносните съдове, което повишава кръвното налягане. Намаляването на количеството на ангиотензин II позволява на кръвоносните съдове да се отпуснат, което понижава кръвното налягане.

Високото кръвно налягане увеличава натоварването на сърцето и артериите. Ако това продължава за дълъг период от време, може да увреди кръвоносните съдове в мозъка, сърцето и бъбреците, и може да доведе до удар, сърдечна недостатъчност, инфаркт или бъбречна недостатъчност. Понижаването на кръвното налягане до нормалните стойности, намалява риска от настъпване на тези заболявания.

## **2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ SPRIMEO**

### **Не приемайте Sprimeo**

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към алискирен или към някоя от останалите съставки на Sprimeo. Ако считате, че може да сте алергични, поискайте съвет от Вашия лекар;
- ако сте получавали някоя от следните форми на ангиоедем (затруднено дишане или преглъщане или подуване на лицето, дланите и ходилата, очите, устните и/или езика):
  - ангиоедем при прием на алискирен;
  - наследствен ангиоедем;
  - ангиоедем без известна причина;
- през последните 6 месеца от бременността или ако кърмите, вижте точка “Бременност и кърмене”;
- ако приемате циклоспорин (лекарство, което се използва при трансплантация за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган от организма или при някои други състояния, като ревматоиден артрит или атопичен дерматит), итраконазол

- (лекарство, което се използва за лечение на гъбични инфекции) или хинидин (лекарство, което се използва за регулиране на сърдечния ритъм);
- ако имате захарен диабет или нарушена бъбречна функция или се лекувате с някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
  - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
- или
- “ангиотензин 2 рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.

#### **Обърнете специално внимание при употребата на Sprimeo**

- ако приемате диуретик (вид лекарство, известно още като отводняващи таблетки, което увеличава количеството на отделяната урина);
- ако взимате някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
  - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
- или
- “ангиотензин 2 рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- ако имате нарушена бъбречна функция, Вашият лекар ще обмисли внимателно, дали Sprimeo е подходящ за Вас и може да поиска да Ви наблюдава внимателно
- ако получавате ангиоедем (затруднено дишане или преглъщане или подуване на лицето, дланите и ходилата, очите, устните и/или езика). Ако това се случи, спрете приема на Sprimeo и се свържете с Вашия лекар.

Ако някое от посочените състояния се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар преди да приемете Sprimeo.

Не се препоръчва приложението на Sprimeo при деца и юноши.

Обичайната доза на Sprimeo при пациенти на възраст 65 години и повече е 150 mg.

#### **Употреба на други лекарства**

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземете други предпазни мерки, ако приемате едно от следните лекарства:

- лекарства, които увеличават количеството на калий в кръвта. Те включват калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки;
- фуросемид, лекарство принадлежащо към групата, известна като диуретици или отводняващи таблетки, което се използва за увеличаване количеството на отделяната урина;
- някой от следните класове лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
  - “инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим”, като еналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.
- или
- “ангиотензин 2 рецепторни блокери” като валсартан, телмисартан, ирбесартан и др.
- кетоконазол, лекарство, което се използва за лечение на гъбични инфекции;
- верапамил, лекарство, което се използва за понижаване на кръвното налягане, за регулиране на сърдечния ритъм или за лечение на стенокардия;
- някои видове болкоуспокояващи, известни като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

#### **Прием на Sprimeo с храни и напитки**

Трябва да приемате Sprimeo с лека храна веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Не трябва да приемате Sprimeo едновременно със сок от грейпфрут.

### **Бременност и кърмене**

Не приемайте Sprimeo, ако сте бременна. Важно е да разговаряте с Вашия лекар незабавно, ако считате, че може да сте бременна или ако планирате да забременеете. Недейте да кърмите, ако приемате Sprimeo.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Възможно е да се чувствате замаяни и това може да повлияе способността Ви да се концентрирате. Преди да шофирате, работите с машини или извършвате други дейности, които изискват концентрация, трябва да сте сигурни, че знаете как реагирате на действието на Sprimeo.

## **3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ SPRIMEO**

Винаги приемайте Sprimeo точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Хората, които имат високо кръвно налягане често не забелязват никакви белези на проблема. Много от тях могат да се чувстват съвсем нормално. Много е важно да приемате това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар, за да получите най-добрите резултати и да намалите риска от нежелани реакции. Спазвайте определените посещения при лекаря дори да се чувствате добре.

Обичайната начална доза е една таблетка от 150 mg веднъж дневно.

В зависимост от начина, по който отговаряте на лечението, Вашият лекар може да предпише по-висока доза - една таблетка от 300 mg веднъж дневно. Вашият лекар може да предпише Sprimeo едновременно с други лекарства използвани за лечение на високо кръвно налягане.

### **Начин на приложение**

Препоръчва се да приемате таблетките с малко вода. Трябва да приемате Sprimeo с лека храна веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Не трябва да приемате Sprimeo едновременно със сок от грейпфрут.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Sprimeo**

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Sprimeo, незабавно се консултирайте с лекар. Може да се нуждаете от медицински грижи.

### **Ако сте пропуснали да приемете Sprimeo**

Ако сте пропуснали да приемете една доза Sprimeo, вземете я, веднага щом се сетите и след това приемете следващата доза в обичайното за това време. Ако, обаче, вече е почти време за Вашата следваща доза, просто трябва да приемете следващата таблетка в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

## **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

Както всички лекарства, Sprimeo може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт. Може да се наложи да спрете приема на Sprimeo.

Чести (засягат по-малко от 1 на 10 пациенти): диария, ставна болка (артралгия), високо ниво на калия в кръвта, замаяност.

Нечести (засягат по-малко от 1 на 100 пациенти): кожен обрив (може също така да е признак на алергични реакции или на ангиоедем – вижте „Редки” нежелани реакции по-долу), бъбречни проблеми, включително остра бъбречна недостатъчност (силно намаляване на количеството на отделената урина), оток на дланите, глезените или стъпалата (периферни отоци), тежки кожни реакции (токсична епидермална некролиза и/или реакции на устната лигевница – зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, лющене на кожата, висока температура), ниско кръвно налягане.

Редки (засягат по-малко от 1 на 1 000 пациенти): алергични реакции (реакции на свръхчувствителност) и ангиоедем (чиито симптоми могат да включват затруднено дишане или преглъщане, обрив, сърбеж, уртикария или подуване на лицето, дланите и стъпалата, очите, устните и/или езика, замаяност), повишаване на нивото на креатинина в кръвта.

## 5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ SPRIMEO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Sprimeo след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

### Какво съдържа Sprimeo

- Активното вещество е: алискирен (като хемифумарат) 300 mg.
- Другите съставки са: кросповидон, хипромелоза, магнезиев стеарат, макрогол, микрокристална целулоза, повидон, колоиден безводен силициев диоксид, талк, титанов диоксид (E 171), черен железен оксид (E 172), червен железен оксид (E 172).

### Как изглежда Sprimeo и какво съдържа опаковката

Sprimeo 300 mg филмирани таблетки са бледочервени, двойноизпъкнали, елипсовидни таблетки с отпечатано 'IU' от едната страна и 'NVR' от другата.

Sprimeo се предлага в опаковки съдържащи 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 или 280 таблетки. Опаковките, съдържащи 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) или 280 (20x14) таблетки са групови опаковки. Не всички видове опаковки могат да се предлагат във Вашата страна.

### Притежател на разрешението за употреба

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

### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

**Дата на последно одобрение на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба