

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Primeo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Heleroosa, kaksikkumer, ümmargune tablett, mille ühel poolel on märged „IL” ja teisel „NVR”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Primeo soovitatav annus on 150 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust, võib annust suurendada 300 mg-ni üks kord ööpäevas.

Antihüpertensiivne toime ilmneb kahe nädala jooksul (85...90%) pärast ravi alustamist annuses 150 mg üks kord ööpäevas.

Primeo't võib kasutada monoterapiana või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega välja arvatud kombinatsioonis angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega (AKE inhibiitorid) või angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB) diabeediga või neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Primeo't tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Primeo't ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Primeo't ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (GFR < 30 ml/min/1,73m²). Primeo samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Aliskireeni soovitatav algannus eakatel on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

Lapsed (alla 18-aastased)

Primeo't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
Pärilik või idiopaatiline angioödeem.

Raseduse esimene ja teine trimester (vt lõik 4.6).

Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonasooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-gp inhibiitorid, ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tõsise kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni [NYSA] klass III-IV).

Tugeva ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Sprimeo'ga katkestada.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Riskirühma patsientidel on teatatud hüpotensiooni, süngoobi, rabanduse, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutuste juhtumitest (sealhulgas akuutne neerupuudulikkus). Eriti kui on kombineeritud seda süsteemi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad aliskireeni ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (AKE inhibiitori) või angiotensiin II retseptori blokaatori (ARB) kasutamisega soovitatav.

Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vt lõik 4.3).

Angioödeem

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo, huulte, kõri ja/või keele turse).

Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), aga eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Angioödeemi tekkimisel tuleb Sprimeo kasutamine kohe lõpetada ning alustada sobivat ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Keele, glotise või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Väljendunud naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega (nt diureetikumi suuri annuseid saavatel) patsientidel võib Sprimeo-ravi alustamise järgselt tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. See seisund

tuleb korrigeerida enne Sprimeo manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all.

Neerukahjustus

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud Sprimeo kasutamist hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ või $1,70 \text{ mg/dl}$ naistel ja $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ või $2,00 \text{ mg/dl}$ meestel ja/või $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anamneesis dialüüs, nefrootiline sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Raske neerukahjustusega ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele ei ole Sprimeo soovitatav.

Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega, tuleb ka aliskireeni manustamisega olla ettevaatlik, kui samaaegselt esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüповoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Aliskireeni ja AKE inhibiitorite või ARB-ide samaaegne kasutamine on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

Turuletulekujärgselt on aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine.

Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Sprimeo kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel suurenenud risk neerupuudulikkuse ja akuutse neerukahjustuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid

Ketokonasooli 200 mg manustamine koos 300 mg aliskireeniga või 240 mg verapamiiliga viis vastavalt aliskireeni AUC 76% või 97% suurenemiseni. Seetõttu tuleb aliskireeni ja P-gp keskmise tugevusega inhibiitorite, nagu ketokonasool või verapamiil samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Ravimid, mida on uuritud kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, pioglitasoon, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.

Aliskireeni manustamisel koos metformiini ($\downarrow 28\%$), amlodipiini ($\uparrow 29\%$) või tsimetidiiniga ($\uparrow 19\%$) muutus Sprimeo C_{max} või AUC $20\ldots 30\%$. Koos atorvastatiiniga manustamisel suurenesid Sprimeo püsikontsentratsiooni faasi AUC ja C_{max} 50% . Sprimeo samaaegsel manustamisel puudus oluline mõju atorvastatiini, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta Sprimeo või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.

Sprimeo võib veidi vähendada digoksiini ja verapamiili biosaadavust.

Katseloomadel on kindlaks tehtud, et Sprimeo biosaadavusel on määrava tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada Sprimeo biosaadavust.

CYP450-ga seotud koostoimed

Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoensüüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Mistõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite süsteemset ekspositsiooni, mis inhibeerivad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega vastastikkust mõju CYP450 isoensüümide inhibitsioonist või induksioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeerivad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni ekspositsiooni (vt. all P-glükoproteiiniga seotud koostoimed).

P-glükoproteiiniga seotud koostoimed

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni soolde imendumises ja sapi erituses. P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust umbes 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada Sprimeo biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka substraatide valikut koe omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

Tugevad P-gp inhibiitorid

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C_{max} umbes 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Kasv võib olla kõrgem suuremate aliskireeni annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C_{max} vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid

Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimel peaks jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktis ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid

Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraatide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid greipfruudi mahlaga).

Furosemiid

Kui aliskireeni manustati koos furosemiidiga, vähenesid furosemiidi AUC ja C_{max} vastavalt 28% ja 49%. Seetõttu on furosemiidravi alustamisel ja annuse kohandamisel soovitatav, et ravitoime oleks jälgitud, et vältida liiga väikese annuse kasutamist vedeliku ülekoormuse kliinilistes situatsioonides.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVAd)

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega võivad MSPVAd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja MSPVAd samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab aliskireeni kombineerimisel MSPVAdega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

Kaaliumitaset mõjutavad ravimid

Samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega, MSPVAdega või teiste ainetega, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) võib suurendada kaaliumisisaldust seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainetega samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Greipfruudi mahl

Greipfruudi mahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C_{max} väärtuste languseni. Greipfruudi tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga viis aliskireeni AUC 61% vähenemiseni ja koos 300 mg aliskireeniga AUC 38% vähenemiseni. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilise anioon-transportpolüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest greipfruudi mahla poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu greipfruudi mahla koos Sprimeo'ga tarvitada.

Varfariin

Sprimeo mõju varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

Toit

Suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt vähendanud Sprimeo imendumist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Sprimeo kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Rottidel ja küülikutel ei olnud Sprimeo teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAAS'i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste vääringute ja vastsündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt RAAS'i mõjutavaid ravimeid, ei tohi Sprimeo kasutada raseduse esimese trimestri ajal või rasedust planeerivatel naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3). RAAS'i mõjutavaid ravimeid määravad arstid peaksid viljakas eas naised teavitama nende ravimitega seotud võimalikust ohust raseduse ajal. Kui ravi ajal ilmneb rasedus, tuleb Sprimeo kasutamine järeltõttu lõpetada.

Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen eritub rinnapiima. Sprimeo eritus lakteerivate rottide piima. Seetõttu ei ole ravimi kasutamine imetavatel naistel soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ent autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meele pidada, et igasugune antihüpertensiivne ravi võib mõnikord põhjustada pearinglust või väsimust. Sprimeo ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Sprimeo ohutust on hinnatud enam kui 7800 patsiendil, kellest enam kui 2300 on ravi saanud üle 6 kuu ja enam kui 1200 üle 1 aasta. Kõrvaltoimete esinemissagedusel ei olnud seost soo, vanuse, kehamassi indeksi, rassi ega etnilise kuuluvusega. Sprimeo-ravi puhul oli kuni 300 mg annuseni kõrvaltoimete üldine esinemissagedus sarnane platseeboga. Kõrvaltoimed on üldiselt olnud kerged ja mööduva iseloomuga ning on vaid harva vajanud ravi katkestamist. Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus.

Kõrvaltoimed (tabel 1) on liigitatud esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedasemast ning kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata).

olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1

Närvisüsteemi häired	
Sage:	Peapööritus
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt:	Hüpotensioon
Seedetrakti häired	
Sage:	Kõhulahtisus
Immuunsüsteemi häired	
Harv:	Ülitundlikkusreaktsioonid
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt:	Lööve, tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja suulimaskesta reaktsioonid
Harv:	Angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage:	Artralgia
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt:	Äge neerupuudulikkus, neerufunktsiooni häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Aeg-ajalt:	Perifeerne ödeem
Uuringud	
Sage:	Hüperkaleemia
Harv:	Hemoglobiini taseme langus, hematokriti taseme langus
Harv:	Kreatiniini sisalduse suurenenud tase veres

Ravi ajal aliskireeniga on esinenud angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone. Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest või angioödeemile viitavatest sümptomitest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (AKE inhibiitorid või ARB-id) kasutamise järgselt.

Ülitundlikkusreaktsioonidest on teatatud ka turustamisjärgselt.

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised ülitundlikkusreaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on teatatud artralgia esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

Laboratoorsed leiud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis Sprimeo manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud Sprimeo'l kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhuga triglütseriidide, tühja kõhuga glükoosi- või kusihahe sisaldusele.

Hemoglobiin ja hematokrit: Täheldati hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheldatakse ka teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu AKE inhibiitorid ja ARB-id.

Seerumi kaaliumisisaldus: Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAd samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4). Samuti on teatatud perifeerse ödeemi juhtudest, kreatiniini sisalduse suurenemisest veres ja tõsistest nahakõrvaltoimetest, sealhulgas toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) ja suulimaskesta reaktsioonidest.

4.9 Üleannustamine

Ravimi üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. Üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega. Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleb alustada toetavat ravi.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal ($< 2\%$ suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Reniini inhibiitor, ATC-kood: C09XA02

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen RAAS'i aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ja vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS'i inhibeerivad ained (AKE inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB)) põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireen-ravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva mõju kliiniline tähtsus.

Hüpertensioon

Hüpertensiivsetel patsientidel viis Primeo 150 mg ja 300 mg annuste üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli keskmine maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiivne toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Primeo kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Primeo monoterapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiivsete ravimite rühmadega (AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotiasiid – HCTZ) võrreldes langetas Primeo 300 mg süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimet 12 ravinädala möödudes.

Kombinatsioonravi uuringud on olemas Primeo lisamisel hüdroklorotiasiidile (diureetikum), amlodipiinile (kaltsiumikanali blokaator) ja atenoolile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid hästi talutavad. Hüdroklorotiasiidile lisamisel kutsus Primeo esile aditiivse vererõhku langetava toime. Patsientidel, kellel ei olnud saavutatud piisavat ravivastust 5 mg kaltsiumikanali blokaatori amlodipiini kasutamisel, tagas 150 mg Primeo lisamine vererõhku langetava toime, mis saavutati sarnaselt amlodipiini annuse suurendamisega 10 mg-ni, kuid tursete esinemissagedus oli väiksem (aliskireen 150 mg/amlodipiin 5 mg 2,1% vs. amlodipiin 10 mg 11,2%).

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsuuringus 901-I essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil (≥ 65 aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotiasiid (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel eakal (≥ 65 aastased) ja väga eakal (30% ≥ 75 aastaseid) patsiendil, alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurusel aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kasutamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Ülekaalulistel hüpertensiivsetel patsientidel, kellel ei saavutatud piisavat ravivastust HCTZ 25 mg kasutamisel, tagas 300 mg Primeo lisamine täiendava vererõhu languse, mis oli võrreldav 300 mg irbesartaani või 10 mg amlodipiini lisamisel saavutatud toimega.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsisagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said Primeo't monoterapiana. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt ($< 1\%$) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

36-nädalases uuringus, mis hõlmas 820 isheemilise vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsienti, ei täheldatud aliskireeni manustamisel lisaks foonravile platseeboga võrreldes muutusi vatsakese remodelleerumises, mida hinnati vasaku vatsakese lõpp-süstoolse mahu põhjal.

Kardiovaskulaarsete surmade, südamepuudulikkuse haiglaravi, korduva infarkti, insuldi ja südame äkksurmast elustamise kombineeritud esinemissagedused olid aliskireeni ja platseebo rühmas sarnased. Aliskireeni manustavatel patsientide seas oli aga platseeborühmaga võrreldes oluliselt kõrgem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või GFR < 60 ml/min/1,73 m²) koos või ilma kardiovaskulaarhaiguseta. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseeboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Esialgsed uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,09 platseebo kasuks (95% Usaldusintervall: 0,97, 1,22, 2-poolne $p=0,17$). Lisaks märgati platseeboga võrreldes aliskireeni puhul

tõsiste kõrvaltoimete esinemise tõusu, neerukõrvaltoimed (4,7% vs. 3,3%), hüperkaleemia (36,9% vs. 27,1%), hüpotensioon (18,4% vs. 14,6%) ja rabandus (2,7% vs. 2,0%). Mittefataalsed rabandused esinesid rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

Spriemo kasulik toime suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele ning sihtorgani kahjustusele on praegu teadmata.

Südame elektrofüsioloogia

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Kõrge rasvasisaldusega toit vähendab C_{max} kuni 85% ja AUC kuni 70%. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

Metabolism ja eliminatsioon

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest kogunusest metaboliseeritakse. Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenoosset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Aliskireeni ekspositsioon suureneb ebaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja C_{max} vastavalt ~2,3 ja 2,6 kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mitte-lineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumiskohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

Patsientide erirühmad

Aliskireen on efektiivne üks kord päevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel, mille toime ei sõltu soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Eakatel inimestel (> 65 aastased) on AUC 50% kõrgem kui noortel. Sugu, kehakaal ja etniline kuuluvus ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral aliskireeni farmakokineetikat.

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja C_{max} olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja Spriemo algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Spriemo't ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Spriemo samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vt lõik 4.3).

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste

muutustega aliskireeni farmakokineetikas (C_{max} vähem kui 1,2 kordne muutus; AUC kuni 1,6 kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutnud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeenset potentsiaali on hinnatud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil on teadaolev ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskestas kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensusuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes. Uuringud hõlmasid *in vitro* analüüse bakteri- ja imetajarakkudega ning *in vivo* uuringuid rottidel.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnunud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate süsteemse ekspositsiooni väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Farmakoloogilised ohutusuurinud ei näidanud ühtki kõrvatoimet närvi-, hingamis- või kardiovaskulaarfunktsioonidele. Toimed loomadel korduva annusega toksilisuse uuringutes olid kooskõlas teadaoleva lokaalse ärritava toimega või aliskireeni oodatava farmakoloogilise toimega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Hüpromelloos
Makrogool
Talk
Must raudoksiid (E 172)
Punane raudoksiid (E 172)
Titaandioksiid (E 171)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PA/Alu/PVC – Alu blistrid:

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 või 280 tabletti pakendis.

84 (3x28), 98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti multipakendis.

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) – Alu blistrid:

14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 või 280 tabletti pakendis.

98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti multipakendis.

56 ja 98 (2x49) tabletti üheannuseliste perforeeritud blistritega pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/407/001-010

EU/1/07/407/021-030

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

22.08.2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spimeo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Helepunane, kaksikkumer, ovaalne tablett, mille ühel poolel on märged „IU” ja teisel „NVR”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Spimeo soovitatav annus on 150 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust, võib annust suurendada 300 mg-ni üks kord ööpäevas.

Antihüpertensiivne toime ilmneb kahe nädala jooksul (85...90%) pärast ravi alustamist annuses 150 mg üks kord ööpäevas.

Spimeo't võib kasutada monoterapiana või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega välja arvatud kombinatsioonis angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega (AKE inhibiitorid) või angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB) diabeediga või neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Spimeo't tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Spimeo't ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Spimeo't ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (GFR < 30 ml/min/1,73m²). Spimeo samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Aliskireeni soovitatav algannus eakatel on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

Lapsed (alla 18-aastased)

Spimeo't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
Pärilik või idiopaatiline angioödeem.

Raseduse esimene ja teine trimester (vt lõik 4.6).

Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonasooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-gp inhibiitorid, ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tõsise kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni [NYSA] klass III-IV).

Tugeva ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Sprimeo'ga katkestada.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Riskirühma patsientidel on teatatud hüpotensiooni, süngoobi, rabanduse, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutuste juhtumitest (sealhulgas akuutne neerupuudulikkus). Eriti kui on kombineeritud seda süsteemi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad aliskireeni ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (AKE inhibiitori) või angiotensiin II retseptori blokaatori (ARB) kasutamisega soovitatav.

Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vt lõik 4.3).

Angioödeem

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo, huulte, kõri ja/või keele turse).

Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), aga eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Angioödeemi tekkimisel tuleb Sprimeo kasutamine kohe lõpetada ning alustada sobivat ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Keele, glotise või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Väljendunud naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega (nt diureetikumi suuri annuseid saavatel) patsientidel võib Sprimeo-ravi alustamise järgselt tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. See seisund

tuleb korrigeerida enne Sprimeo manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all.

Neerukahjustus

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud Sprimeo kasutamist hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ või $1,70 \text{ mg/dl}$ naistel ja $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ või $2,00 \text{ mg/dl}$ meestel ja/või $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anamneesis dialüüs, nefrootiline sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Raske neerukahjustusega ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele ei ole Sprimeo soovitatav.

Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega, tuleb ka aliskireeni manustamisega olla ettevaatlik, kui samaaegselt esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüповoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Aliskireeni ja AKE inhibiitorite või ARB-ide samaaegne kasutamine on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

Turuletulekujärgselt on aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine.

Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Sprimeo kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel suurenenud risk neerupuudulikkuse ja akuutse neerukahjustuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid

Ketokonasooli 200 mg manustamine koos 300 mg aliskireeniga või 240 mg verapamiiliga viis vastavalt aliskireeni AUC 76% või 97% suurenemiseni. Seetõttu tuleb aliskireeni ja P-gp keskmise tugevusega inhibiitorite, nagu ketokonasool või verapamiil samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Ravimid, mida on uuritud kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, pioglitasoon, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.

Aliskireeni manustamisel koos metformiini ($\downarrow 28\%$), amlodipiini ($\uparrow 29\%$) või tsimetidiiniga ($\uparrow 19\%$) muutus Sprimeo C_{max} või AUC $20\ldots 30\%$. Koos atorvastatiiniga manustamisel suurenesid Sprimeo püsikontsentratsiooni faasi AUC ja C_{max} 50% . Sprimeo samaaegsel manustamisel puudus oluline mõju atorvastatiini, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta Sprimeo või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.

Sprimeo võib veidi vähendada digoksiini ja verapamiili biosaadavust.

Katseloomadel on kindlaks tehtud, et Sprimeo biosaadavusel on määrava tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada Sprimeo biosaadavust.

CYP450–ga seotud koostoimed

Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoensüüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Mistõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite süsteemset ekspositsiooni, mis inhibeervad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega vastastikkust mõju CYP450 isoensüümide inhibitsioonist või induksioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeervad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni ekspositsiooni (vt. all P-glükoproteiiniga seotud koostoimed).

P-glükoproteiiniga seotud koostoimed

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni soolde imendumises ja sapi erituses. P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust umbes 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada Sprimeo biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka substraatide valikut koe omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

Tugevad P-gp inhibiitorid

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C_{max} umbes 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Kasv võib olla kõrgem suuremate aliskireeni annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C_{max} vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid

Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimel peaks jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktis ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid

Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraatide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid greipfruudi mahlaga).

Furosemiid

Kui aliskireeni manustati koos furosemiidiga, vähenesid furosemiidi AUC ja C_{max} vastavalt 28% ja 49%. Seetõttu on furosemiidravi alustamisel ja annuse kohandamisel soovitatav, et ravitoime oleks jälgitud, et vältida liiga väikese annuse kasutamist vedeliku ülekoormuse kliinilistes situatsioonides.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVAd)

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega võivad MSPVAd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja MSPVAd samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab aliskireeni kombineerimisel MSPVAdega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

Kaaliumitaset mõjutavad ravimid

Samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega, MSPVAdega või teiste ainetega, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) võib suurendada kaaliumisisaldust seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainetega samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Greipfruudi mahl

Greipfruudi mahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C_{max} väärtuste languseni. Greipfruudi tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga viis aliskireeni AUC 61% vähenemiseni ja koos 300 mg aliskireeniga AUC 38% vähenemiseni. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilise anioon-transportpolüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest greipfruudi mahla poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu greipfruudi mahla koos Sprimeo'ga tarvitada.

Varfariin

Sprimeo mõju varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

Toit

Suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt vähendanud Sprimeo imendumist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Sprimeo kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Rottidel ja küülikutel ei olnud Sprimeo teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAAS'i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste vääringute ja vastündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt RAAS'i mõjutavaid ravimeid, ei tohi Sprimeo kasutada raseduse esimese trimestri ajal või rasedust planeerivatel naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3). RAAS'i mõjutavaid ravimeid määravad arstid peaksid viljakas eas naised teavitama nende ravimitega seotud võimalikust ohust raseduse ajal. Kui ravi ajal ilmneb rasedus, tuleb Sprimeo kasutamine järeltõttu lõpetada.

Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen eritub rinnapiima. Sprimeo eritus lakteerivate rottide piima. Seetõttu ei ole ravimi kasutamine imetavatel naistel soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ent autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb mees pidada, et igasugune antihüpertensiivne ravi võib mõnikord põhjustada pearinglust või väsimust. Sprimeo ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Sprimeo ohutust on hinnatud enam kui 7800 patsiendil, kellest enam kui 2300 on ravi saanud üle 6 kuu ja enam kui 1200 üle 1 aasta. Kõrvaltoimete esinemissagedusel ei olnud seost soo, vanuse, kehamassi indeksi, rassi ega etnilise kuuluvusega. Sprimeo-ravi puhul oli kuni 300 mg annuseni kõrvaltoimete üldine esinemissagedus sarnane platseeboga. Kõrvaltoimed on üldiselt olnud kerged ja mööduva iseloomuga ning on vaid harva vajanud ravi katkestamist. Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus.

Kõrvaltoimed (tabel 1) on liigitatud esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedasemast ning kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata).

olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1

Närvisüsteemi häired	
Sage:	Peapööritus
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt:	Hüpotensioon
Seedetrakti häired	
Sage:	Kõhulahtisus
Immuunsüsteemi häired	
Harv:	Ülitundlikkusreaktsioonid
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt:	Lööve, tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja suulimaskesta reaktsioonid
Harv:	Angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage:	Artralgia
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt:	Äge neerupuudulikkus, neerufunktsiooni häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Aeg-ajalt:	Perifeerne ödeem
Uuringud	
Sage:	Hüperkaleemia
Harv:	Hemoglobiini taseme langus, hematokriti taseme langus
Harv:	Kreatiniini sisalduse suurenemine veres

Ravi ajal aliskireeniga on esinenud angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone. Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest või angioödeemile viitavatest sümptomitest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (AKE inhibiitorid või ARB-id) kasutamise järgselt.

Ülitundlikkusreaktsioonidest on teatatud ka turustamisjärgselt.

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised ülitundlikkusreaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on teatatud artralgia esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

Laboratoorsed leiud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis Sprimeo manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud Sprimeo'i kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhuga triglütseriidide, tühja kõhuga glükoosi- või kusihahe sisaldusele.

Hemoglobiin ja hematokrit: Täheldati hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheldatakse ka teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu AKE inhibiitorid ja ARB-id.

Seerumi kaaliumisisaldus: Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVade samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni ja ARB-ide või AKE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4). Samuti on teatatud perifeerse ödeemi juhtudest, kreatiniini sisalduse suurenemisest veres ja tõsistest nahakõrvaltoimetest, sealhulgas toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) ja suulimaskesta reaktsioonidest.

4.9 Üleannustamine

Ravimi üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. Üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega. Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleb alustada toetavat ravi.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal ($< 2\%$ suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Reniini inhibiitor, ATC-kood: C09XA02

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib RAAS'i aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ja vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS'i inhibeerivad ained (AKE inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB)) põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireen-ravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva mõju kliiniline tähtsus.

Hüpertensioon

Hüpertensiivsetel patsientidel viis Primeo 150 mg ja 300 mg annuste üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli keskmine maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiivne toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Primeo kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Primeo monoterapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiivsete ravimite rühmadega (AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotiasiid – HCTZ) võrreldes langetas Primeo 300 mg süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimet 12 ravinädala möödudes.

Kombinatsioonravi uuringud on olemas Primeo lisamisel hüdroklorotiasiidile (diureetikum), amlodipiinile (kaltsiumikanali blokaator) ja atenoolile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid hästi talutavad. Hüdroklorotiasiidile lisamisel kutsus Primeo esile aditiivse vererõhku langetava toime. Patsientidel, kellel ei olnud saavutatud piisavat ravivastust 5 mg kaltsiumikanali blokaatori amlodipiini kasutamisel, tagas 150 mg Primeo lisamine vererõhku langetava toime, mis saavutati sarnaselt amlodipiini annuse suurendamisega 10 mg-ni, kuid tursete esinemissagedus oli väiksem (aliskireen 150 mg/amlodipiin 5 mg 2,1% vs. amlodipiin 10 mg 11,2%).

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsuuringus 901-l essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil (≥ 65 aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotiasiidi (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel eakal (≥ 65 aastased) ja väga eakal (30% ≥ 75 aastaseid) patsiendil, alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurusel aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kasutamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Ülekaalulistel hüpertensiivsetel patsientidel, kellel ei saavutatud piisavat ravivastust HCTZ 25 mg kasutamisel, tagas 300 mg Primeo lisamine täiendava vererõhu languse, mis oli võrreldav 300 mg irbesartaani või 10 mg amlodipiini lisamisel saavutatud toimega.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsisagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said Primeo't monoterapiiana. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt ($< 1\%$) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

36-nädalases uuringus, mis hõlmas 820 isheemilise vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsienti, ei täheldatud aliskireeni manustamisel lisaks foonravile platseeboga võrreldes muutusi vatsakese remodelleerumises, mida hinnati vasaku vatsakese lõpp-süstoolse mahu põhjal.

Kardiovaskulaarsete surmade, südamepuudulikkuse haiglaravi, korduva infarkti, insuldi ja südame äkksurmast elustamise kombineeritud esinemissagedused olid aliskireeni ja platseebo rühmas sarnased. Aliskireeni manustavatel patsientide seas oli aga platseeborühmaga võrreldes oluliselt kõrgem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või GFR < 60 ml/min/1,73 m²) koos või ilma kardiovaskulaarhaigusega. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireen 300 mg platseeboga lisamisel standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Esialgsed uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määraks 1,09 platseebo kasuks (95% Usaldusintervall: 0,97, 1,22, 2-poolne $p=0,17$). Lisaks märgati platseeboga võrreldes aliskireeni puhul

tõsiste kõrvaltoimete esinemise tõusu, neerukõrvaltoimed (4,7% vs. 3,3%), hüperkaleemia (36,9% vs. 27,1%), hüpotensioon (18,4% vs. 14,6%) ja rabandus (2,7% vs. 2,0%). Mittefataalset rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

Sprimeo kasulik toime suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele ning sihtorgani kahjustusele on praegu teadmata.

Südame elektrofüsioloogia

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Kõrge rasvasisaldusega toit vähendab C_{max} kuni 85% ja AUC kuni 70%. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

Metabolism ja eliminatsioon

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguanusest metaboliseeritakse. Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Aliskireeni ekspositsioon suureneb ebaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja C_{max} vastavalt ~2,3 ja 2,6 kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mitte-lineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumiskohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

Patsientide erirühmad

Aliskireen on efektiivne üks kord päevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel, mille toime ei sõltu soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Eakatel inimestel (> 65 aastased) on AUC 50% kõrgem kui noortel. Sugu, kehakaal ja etniline kuuluvus ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral aliskireeni farmakokineetikat.

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja C_{max} olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja Sprimeo algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Sprimeo't ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Sprimeo samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vt lõik 4.3).

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste

muutustega aliskireeni farmakokineetikas (C_{max} vähem kui 1,2 kordne muutus; AUC kuni 1,6 kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutnud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeenset potentsiaali on hinnatud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil on teadaolev ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskestas kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensusuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes. Uuringud hõlmasid *in vitro* analüüse bakteri- ja imetajarakkudega ning *in vivo* uuringuid rottidel.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnunud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate süsteemse ekspositsiooni väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Farmakoloogilised ohutusuurinud ei näidanud ühtki kõrvatoimet närvi-, hingamis- või kardiovaskulaarfunktsioonidele. Toimed loomadel korduva annusega toksilisuse uuringutes olid kooskõlas teadaoleva lokaalse ärritava toimega või aliskireeni oodatava farmakoloogilise toimega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Hüpromelloos
Makrogool
Talk
Must raudoksiid (E 172)
Punane raudoksiid (E 172)
Titaandioksiid (E 171)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PA/Alu/PVC – Alu blistrid:

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 või 280 tabletti pakendis.

84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti multipakendis.

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) – Alu blistrid:

14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 või 280 tabletti pakendis.

98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti multipakendis.

56 ja 98 (2x49) tabletti üheannuseliste perforeeritud blistritega pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/407/011-020

EU/1/07/407/031-040

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

22.08.2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

Ravimiohutuse järelevalve süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelevalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimipreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab ravimiohutuse toiminguid läbi viima vastavalt ravimiohutuse järelevalve kavas kirjeldatule, nagu on kokkulepitud müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimiskavas ja igas järgmises ajakohastatud riskijuhtimiskavas, mis on inimravimite komitee poolt heakskiidetud.

Vastavalt inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab ajakohastatud riskijuhtimiskava olema esitatud järgmise perioodilise ohutusaruandega samal ajal.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- kui saadakse uut teavet, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse järelevalve kavale või riski minimeerimise meetmetele;
 - 60 päeva jooksul olulise (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärgi saavutamisest;
 - Euroopa Ravimiameti nõudel
- **RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Ei kohaldata.

- **MÜÜGILOAJÄRGSED KOHUSTUSED**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Tähtaeg
Müügiloa hoidja esitab ALTITUDE uuringu aktiivse ravifaasi lõplikud tulemused ja uuringuraporti kohe, kui need on kättesaadavad.	31. juuli 2012
Müügiloa hoidja esitab ajakohastatud risijuhtimiskava, mis kirjeldab adekvaatselt kõiki ohutuse aspekte, ravimiohutuse järelevalve tegevusi ja tegevusi, mis on mõeldud riskide tuvastamiseks, iseloomustamiseks, ennetamiseks või minimeerimiseks.	Ühe kuu jooksul alates Komisjoni Otsusest

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/407/001	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/002	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/003	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/004	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/005	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/006	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/008	90 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sprimeo 150 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/407/021	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/022	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/023	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/024	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/025	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/026	56 õhukese polümeerikattega tabletti (perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/07/407/027	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/028	98 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sprimeo 150 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

BLISTER (KALENDERPAKEND)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKENDITE VAHEKARP (ILMA BLUE BOX'ITA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.
28 õhukese polümeerikattega tabletti
3 pakendist (igas 28 tabletti) koosneva multipakendi komponent.
49 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/407/007	84 õhukese polümeerikattega tabletti (3x28)
EU/1/07/407/009	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49)
EU/1/07/407/010	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sprimeo 150 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKENDITE KARP (KOOS BLUE BOX'IGA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

84 õhukese polümeerikattega tabletti
3 pakendist (igas 28 tabletti) koosnev multipakend.
98 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend.
280 õhukese polümeerikattega tabletti
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/407/007	84 õhukese polümeerikattega tabletti (3x28)
EU/1/07/407/009	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49)
EU/1/07/407/010	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sprimeo 150 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKENDITE VAHEKARP (ILMA BLUE BOX'ITA), MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.
49 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI

**JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/407/029	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49) (perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/07/407/030	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sprimeo 150 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKENDITE KARP (KOOS BLUE BOX'IGA), MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Primeo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

280 õhukese polümeerikattega tabletti
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.
98 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE

ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/407/029	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49) (perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/07/407/030	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo 150 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/407/011	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/012	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/013	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/014	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/015	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/016	56 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sprimeo 300 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/407/031	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/032	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/033	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/034	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/035	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/036	56 õhukese polümeerikattega tabletti (perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/07/407/037	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/407/038	98 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sprimeo 300 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

BLISTER (KALENDERPAKEND)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKENDITE VAHEKARP (ILMA BLUE BOX'ITA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.
28 õhukese polümeerikattega tabletti
3 pakendist (igas 28 tabletti) koosneva multipakendi komponent.
30 õhukese polümeerikattega tabletti
3 pakendist (igas 30 tabletti) koosneva multipakendi komponent.
49 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sprimeo 300 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKENDITE KARP (KOOS BLUE BOX'IGA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sprimeo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

84 õhukese polümeerikattega tabletti
3 pakendist (igas 28 tabletti) koosnev multipakend.
90 õhukese polümeerikattega tabletti
3 pakendist (igas 30 tabletti) koosnev multipakend.
98 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend.
280 õhukese polümeerikattega tabletti
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sprimeo 300 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKENDITE VAHEKARP (ILMA BLUE BOX'ITA), MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.
49 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI

**JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/407/039	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49) (perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/07/407/040	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sprimeo 300 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKENDITE KARP (KOOS BLUE BOX'IGA), MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sprimeo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

280 õhukese polümeerikattega tabletti
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.
98 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE

ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/407/039	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49) (perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/07/407/040	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sprimeo 300 mg

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Spimeo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Aliskireen

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Spimeo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Spimeo võtmist
3. Kuidas Spimeo't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Spimeo't säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON SPRIMEO JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Spimeo kuulub uude ravimite rühma, mida nimetatakse reniini inhibiitoriteks. Spimeo aitab langetada kõrge vererõhku. Renniini inhibiitorid vähendavad angiotensiin II sisaldust organismis. Angiotensiin II põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Angiotensiin II hulga vähendamine võimaldab veresoontel lõõgastuda, mille tulemusena alaneb vererõhk.

Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite töökoormust. Kui see kestab pikka aega, võib see kahjustada aju-, südame- ja neeruveresooni ning selle tagajärjel võivad tekkida insult, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt või neerupuudulikkus. Vererõhu langetamine normiväärtusteni vähendab riski nende häirete tekkeks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE SPRIMEO VÕTMIST

Ärge võtke Spimeo't

- kui te olete allergiline (ülitundlik) aliskireeni või Spimeo mõne koostisosa suhtes. Kui te arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt.
 - kui teil on esinenud mõni järgnevatest angioödeemi (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse) vormidest:
 - angioödeem aliskireeni kasutamise ajal.
 - pärilik angioödeem.
 - teadmata põhjusega angioödeem.
 - raseduse viimase 6 kuu jooksul või kui te toidate last rinnaga.
 - kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise järgselt organi äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste haiguste korral, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit), itrakonool (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks) või kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
 - kui teil on diabeet või halvenenud neerufunktsioon ja teil ravitakse kõrget vererõhku mõnega järgnevatest ravimirühmadest:
 - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või

- „angiotensiin II retseptori blokaatoritega” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Sprimeo

- kui te võtate diureetikumi (teatud tüüpi ravim, mida nimetatakse ka „vett väljaviivateks” tablettideks ja mis suurendab uriinieritust).
- kui te võtate kõrge vererõhu raviks mõnda järgnevatest ravimirühmadest:
 - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
 - „angiotensiin II retseptori blokaatorid” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- kui teil on halvenenud neerufunktsioon, kaalub teie arst hoolikalt, kas Sprimeo on teile sobiv ravim ja võib soovida teid põhjalikumalt jälgida.
- kui teil on varem esinenud angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse). Kui see juhtub, lõpetage Sprimeo võtmine ja pöörduge oma arsti poole.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, öelge seda arstile enne Sprimeo võtmist.

Sprimeo't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.

Üle 65 aastastel ja vanematel patsientidel on Sprimeo tavaline annus 150 mg.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kui te võtate mõnda järgnevalt loetletud ravimite, võib teie arstil olla vajadus muuta annust ja/või rakendada muid ettevaatusabinõusid:

- ravimid, mis suurendavad kaaliumi sisaldust teie veres. Nende hulka kuuluvad kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid.
- furosemiid, mis kuulub diureetikumide ehk „vett väljaviivate” ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks.
- kõrge vererõhu raviks kasutatavad järgnevad ravimirühmad:
 - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
 - „angiotensiin II retseptori blokaatorid” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- ketokonasool (seenhaiguste ravim).
- verapamiil on ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu langetamiseks, südamerütmi korrigeerimiseks või stenokardia raviks.
- teatud tüüpi valuvaigistid nagu mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA).

Sprimeo võtmine koos toidu ja joogiga

Te peate Sprimeo't võtma koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal.

Sprimeo't ei tohi võtta koos greipfruudi mahlaga.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Sprimeo't, kui te olete rase. Kui te arvate, et võite olla rase või planeerite rasedust, pidage otsekohe nõu oma arstiga. Ärge toitke last rinnaga, kui te võtate Sprimeo't.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teil võib tekkida pearinglus, mis võib mõjutada keskendumisvõimet. Enne autojuhtimist, masinatega töötamist või muude keskendumist nõudvate tegevuste sooritamist veenduge, et te teate, kuidas Sprimeo teile mõjub.

3. KUIDAS SPRIMEO'T VÕTTA

Võtke Sprimeo't alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud võivad ennast küllalt hästi tunda. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

Tavaline algannus on üks 150 mg tablett üks kord ööpäevas.

Sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite, võib arst määrata teile suurema annuse – ühe 300 mg tableti üks kord ööpäevas. Arst võib määrata Sprimeo koos teiste kõrgvererõhu ravimitega.

Manustamisviis

Tablette on soovitatav võtta koos väheste veega. Te peate Sprimeo't võtma koos kerge einena üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Sprimeo't ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga.

Kui te võtate Sprimeo't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Sprimeo tablette, pidage otsekohe nõu arstiga. Te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate Sprimeo't võtta

Kui te unustate Sprimeo annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ent kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Sprimeo põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile. Te peate võibolla Sprimeo võtmise lõpetama.

Sage (vähem kui ühel patsiendil 10-st): Kõhulahtisus, liigesevalu (artralgia), kõrge kaaliumisisaldus veres, peapööritus.

Aeg-ajalt (vähem kui ühel patsiendil 100-st): Nahalööve (see võib olla ka allergiliste reaktsioonide või angiödeemi sümptom – vt allpool loetletud harva esinevaid kõrvaltoimeid), neeruhäired sealhulgas äge neerupuudulikkus (tõsiselt vähenenud uriinieritus), turses käed, pahkluu või jalad (perifeerne ödeem), tõsised nahareaktsioonid (toksiiline epidermaalne nekrolüüs ja/või suulimaskesta reaktsioonid – punane nahk, villid huultel või suus, naha koorumine, palavik), madal vererõhk.

Harv (vähem kui ühel patsiendil 1000-st): Allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus) ja angioödeem (hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus), kreatiniini sisalduse tõus veres.

5. KUIDAS SPRIMEO'T SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Sprimeo't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6. LISAINFO

Mida Sprimeo sisaldab

- Toimeaine on aliskireen (hemifumaraadina) 150 mg
- Abiained on krosповidоon, hüpromelloos, magneesiumstearaat, makrogool, mikrokristalne tselluloos, povidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk, titaandioksiid (E 171), must raudoksiid (E 172), punane raudoksiid (E 172).

Kuidas Sprimeo välja näeb ja pakendi sisu

Sprimeo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosad, kaksikkumerad ümmargused tabletid, mille ühel poolel on märged „IL” ja teisel „NVR”.

Sprimeo tablette on 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 või 280 tk pakendis. 84 (3x28), 98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti sisaldavad pakendid on multipakendid. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Polska

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Spimeo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Aliskireen

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Spimeo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Spimeo võtmist
3. Kuidas Spimeo't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Spimeo't säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON SPIMEO JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Spimeo kuulub uude ravimite rühma, mida nimetatakse reniini inhibiitoriteks. Spimeo aitab langetada kõrge vererõhku. Renniini inhibiitorid vähendavad angiotensiin II sisaldust organismis. Angiotensiin II põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Angiotensiin II hulga vähendamine võimaldab veresoontel lõõgastuda, mille tulemusena alaneb vererõhk.

Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite töökoormust. Kui see kestab pikka aega, võib see kahjustada aju-, südame- ja neeruveresooni ning selle tagajärjel võivad tekkida insult, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt või neerupuudulikkus. Vererõhu langetamine normiväärtusteni vähendab riski nende häirete tekkeks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE SPIMEO VÕTMIST

Ärge võtke Spimeo't

- kui te olete allergiline (ülitundlik) aliskireeni või Spimeo mõne koostisosa suhtes. Kui te arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt.
 - kui teil on esinenud mõni järgnevatest angioödeemi (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse) vormidest:
 - angioödeem aliskireeni kasutamise ajal.
 - pärilik angioödeem.
 - teadmata põhjusega angioödeem.
 - raseduse viimase 6 kuu jooksul või kui te toidate last rinnaga.
 - kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise järgselt organi äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste haiguste korral, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit), itrakonool (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks) või kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
 - kui teil on diabeet või halvenenud neerufunktsioon ja teil ravitakse kõrget vererõhku mõnega järgnevatest ravimirühmadest:
 - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või

- „angiotensiin II retseptori blokaatoritega” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Sprimeo

- kui te võtate diureetikumi (teatud tüüpi ravim, mida nimetatakse ka „vett väljaviivateks” tablettideks ja mis suurendab uriinieritust).
- kui te võtate kõrge vererõhu raviks mõnda järgnevatest ravimirühmadest:
 - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
 - „angiotensiin II retseptori blokaatorid” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- kui teil on halvenenud neerufunktsioon, kaalub teie arst hoolikalt, kas Sprimeo on teile sobiv ravim ja võib soovida teid põhjalikumalt jälgida.
- kui teil on varem esinenud angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse). Kui see juhtub, lõpetage Sprimeo võtmine ja pöörduge oma arsti poole.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, öelge seda arstile enne Sprimeo võtmist.

Sprimeo't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.

Üle 65 aastastel ja vanematel patsientidel on Sprimeo tavaline annus 150 mg.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kui te võtate mõnda järgnevalt loetletud ravimite, võib teie arstil olla vajadus muuta annust ja/või rakendada muid ettevaatusabinõusid:

- ravimid, mis suurendavad kaaliumi sisaldust teie veres. Nende hulka kuuluvad kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid.
- furosemiid, mis kuulub diureetikumide ehk „vett väljaviivate” ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks.
- kõrge vererõhu raviks kasutatavad järgnevad ravimirühmad:
 - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
 - „angiotensiin II retseptori blokaatorid” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- ketokonasool (seenhaiguste ravim).
- verapamiil on ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu langetamiseks, südamerütmi korrigeerimiseks või stenokardia raviks.
- teatud tüüpi valuvaigistid nagu mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA).

Sprimeo võtmine koos toidu ja joogiga

Te peate Sprimeo't võtma koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Sprimeo't ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Sprimeo't, kui te olete rase. Kui te arvate, et võite olla rase või planeerite rasedust, pidage otsekohe nõu oma arstiga. Ärge toitke last rinnaga, kui te võtate Sprimeo' t.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teil võib tekkida pearinglus, mis võib mõjutada keskendumisvõimet. Enne autojuhtimist, masinatega töötamist või muude keskendumist nõudvate tegevuste sooritamist veenduge, et te teate, kuidas Sprimeo teile mõjub.

3. KUIDAS SPRIMEO'T VÕTTA

Võtke Sprimeo't alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud võivad ennast küllalt hästi tunda. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

Tavaline algannus on üks 150 mg tablett üks kord ööpäevas.

Sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite, võib arst määrata teile suurema annuse – ühe 300 mg tableti üks kord ööpäevas. Arst võib määrata Sprimeo koos teiste kõrgvererõhu ravimitega.

Manustamisviis

Tablette on soovitatav võtta koos väheste veega. Te peate Sprimeo't võtma koos kerge einena üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Sprimeo't ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga.

Kui te võtate Sprimeo't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Sprimeo tablette, pidage otsekohe nõu arstiga. Te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate Sprimeo't võtta

Kui te unustate Sprimeo annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ent kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Sprimeo põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile. Te peate võibolla Sprimeo võtmise lõpetama.

Sage (vähem kui ühel patsiendil 10-st): Kõhulahtisus, liigesevalu (artralgia), kõrge kaaliumisisaldus veres, peapööritus.

Aeg-ajalt (vähem kui ühel patsiendil 100-st): Nahalööve (see võib olla ka allergiliste reaktsioonide või angiödeemi sümptom – vt allpool loetletud harva esinevaid kõrvaltoimeid), neeruhaired sealhulgas äge neerupuudulikkus (tõsiselt vähenenud uriinieritus), turses käed, pahkluu või jalad (perifeerne ödeem), tõsised nahareaktsioonid (toksiline epidermaalne nekrolüüs ja/või suulimaskesta reaktsioonid – punane nahk, villid huultel või suus, naha koorumine, palavik), madal vererõhk.

Harv (vähem kui ühel patsiendil 1000-st): Allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus) ja angioödeem (sümptomid, mis hõlmavad hingamis- või neelamisraskused või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus), kreatiniini sisalduse tõus veres.

5. KUIDAS SPRIMEO'T SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Sprimeo't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6. LISAINFO

Mida Sprimeo sisaldab

- Toimeaine on aliskireen (hemifumaraadina) 300 mg
- Abiained on krosповidоon, hüpromelloos, magneesiumstearaat, makrogool, mikrokristalne tselluloos, povidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk, titaandioksiid (E 171), must raudoksiid (E 172), punane raudoksiid (E 172).

Kuidas Sprimeo välja näeb ja pakendi sisu

Sprimeo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helepunased, kaksikkumerad, ovaalsed tabletid, mille ühel poolel on märged „IU” ja teisel „NVR”.

Sprimeo tablette on 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 või 280 tk pakendis. 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti sisaldavad pakendid on multipakendid. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Polska

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>