

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tekturna 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaalean vaaleanpunainen, kaksoiskupera, pyöreä tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”IL” ja toiselle puolelle ”NVR”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Suosittelun Tekturna-annos on 150 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävään hoitotasapainoon, annos voidaan suurentaa 300 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Verenpainetta alentava teho on selvästi havaittavissa kahden viikon kuluessa (85–90 prosentilla) hoidon aloittamisesta annoksella 150 mg kerran vuorokaudessa.

Tekturnaa voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä muiden verenpainelääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Tekturna tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Greippimehua ei tule nautia samanaikaisesti Tekturnan kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

lääkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

lääkkäiden potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

Lapsipotilaat (alle 18-vuotiaat)

Tekturnan käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).

Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin, joka on voimakas P-glykoproteiinin estäjä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (kinidiini, verapamiili), kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilailla, jotka saavat muita reniini-angiotensiinijärjestelmää estäviä lääkkeitä, ja/tai joilla on huonontunut munuaisten toiminta ja/tai diabetes mellitus, on suurentunut hyperkalemian riski aliskireenihoidon aikana.

Aliskireenia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (New York Heart Association [NYHA] luokitus III-IV).

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, Tekturna-hoito tulee lopettaa.

Angioödeema

Angioödeemaa on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeitä saaneilla. Jos angioödeemaa ilmenee, Tekturna-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seurantaa tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Jos kielen, äänihuulten ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee tehdä riittävät toimet potilaan hengityksen turvaamiseksi.

Potilaat, joilla on natrium- ja/tai nestevajaus

Jos potilaalla on huomattava neste- ja/tai suolavaje (esim. suuria diureettiannoksia käyttävillä), Tekturna-hoidon aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä oireista hypotensiota. Tämä tila on hoidettava ennen Tekturna-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Tekturna ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa verenpainetautiä sairastavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniiniarvot naisilla $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ ja miehillä $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ ja/tai glomerulusten suodattumisnopeudeksi (GFR) arvioidaan alle 30 ml/min), jotka ovat aiemmin saaneet dialyysihoidon, sairastavat nefroottista oireyhtymää tai renovaskulaarista verenpainetautiä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien verenpainetautiä potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, koska tiedot Tekturnan turvallisuudesta heille ovat puutteelliset.

Aliskireenia, kuten muitakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden yhteydessä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Munuaisvaltimon ahtauma

Tekturna-hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta,

riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

300 mg aliskireenin samanaikainen anto 200 mg ketokonatsolin kanssa johti aliskireenipitoisuuksien (AUC) suurenemiseen 76 %:lla, mutta P-glykoproteiinin estäjien, kuten ketokonatsolin, odotetaan nostavan kudospitoisuuksia enemmän kuin plasmapitoisuuksia. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia kohtalaisten P-glykoproteiinin estäjien, kuten ketokonatsolin, kanssa (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tekturnalla ei ole tunnettuja kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia verenpainetaudin tai diabeteksen hoitoon tavallisesti käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa.

Kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumareli, atenololi, selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti, ramipriili ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

Aliskireenin samanaikainen anto valsartaanin ($\downarrow$ 28 %), metformiinin ($\downarrow$ 28 %), amlodipiinin ($\uparrow$ 29 %) tai simetidiinin ($\uparrow$ 19 %) kanssa johti Tekturnan huippupitoisuuden (C_{max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna Tekturnan vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurensivat 50 %. Tekturnan samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, valsartaanin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen Tekturnan tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Tekturna voi hieman laskea digoksiinin hyötyosuutta.

Alustavan tiedon perusteella irbesartaani saattaa laskea Tekturnan AUC- ja C_{max} -arvoja.

Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen Tekturnan hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusioijat (mäkikuuma, rifampisiini) voivat siten pienentää Tekturnan hyötyosuutta.

CYP450 –yhteisvaikutukset

Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymejä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. P-glykoproteiini – yhteisvaikutukset alla).

P-glykoproteiini -yhteisvaikutukset

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä. P-gp:n indusioijat (mäkikuuma, rifampisiini) voivat siten pienentää Tekturnan hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenilla, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudos/plasma –pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudos- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp –kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

P-gp:n substraatit tai heikot estäjät

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurensivat 50 %.

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

Ketokonatsolin (200 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin plasmapitoisuutta 80 %:lla (AUC ja huippupitoisuus). Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen eritystä. Ketokonatsolin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeuttiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Edelleen, P-gp:n estäjien odotetaan suurentavan kudospitoisuuksia enemmän kuin plasmapitoisuuksia. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia ketokonatsolin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (itrakonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

Voimakkaat P-gp:n estäjät

Yksittäisannoksella terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurentaa aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi isommilla aliskireeniannoksilla. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Furosemiidi

Kun aliskireenia annettiin yhdessä furosemidin kanssa, furosemidin AUC-arvo pieneni 28 % ja huippupitoisuus 49 %. Sen vuoksi furosemidihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan hoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää mahdollinen alilääkitys kliinisesti havaittavan volyymin liikakuorman yhteydessä.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit)

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi aliskireenin yhteiskäyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Kalium ja kaliumia säästävät diureetit

Muista reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavista aineista saadun kokemuksen perusteella samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavien lääkeaineiden (esim. hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta.

Greippimehu

Puutteellisesta aineistosta johtuen mahdollista aliskireenin ja greippimehun välistä yhteisvaikutusta ei voida joissulkea. Greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Tekturun kanssa.

Varfariini

Tekturun vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

Ruoka

Runsasrasvaisten aterioiden on osoitettu vähentävän Tekturun imeytymistä olennaisesti.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Tekturna ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten

mutakaan reniini-angiotensiinijärjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myöskään Tekturtaa ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana eikä naisilla, jotka suunnittelevat raskautta. Tekturna on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3). Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkeaineita määräävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille tämän lääkeaineen mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Jos raskaus todetaan hoidon aikana, Tekturna-hoito tulee lopettaa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö aliskireeni äidinmaitoon. Tekturna erittyi imettävien rottien maitoon. Tämän takia käyttöä imettäville äideille ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että huimausta tai väsymystä voi esiintyä toisinaan verenpainelääkityksen aikana. Tekturnalla on korkeintaan vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tekturnan turvallisuutta on arvioitu yli 7 800 potilaalla, joista yli 2 300 sai hoitoa yli kuuden kuukauden ajan ja yli 1 200 yli vuoden ajan. Haittavaikutusten ilmaantuvuuden ei havaittu liittyvän sukupuoleen, ikään, painoindeksiin, rotuun eikä etniseen taustaan. Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli enintään 300 mg:n Tekturna-annoksilla samankaltainen kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä ja edellyttivät vain harvoin hoidon keskeyttämistä. Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Yskän ilmaantuvuus oli samankaltainen lumelääkehoitoa (0,6 %) ja Tekturna-hoitoa (0,9 %) saaneilla potilailla.

Haittavaikutukset (taulukko 1) on lueteltu yleisyyden mukaan, yleisin vaikutus ensin, seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), mukaan lukien yksittäiset raportit. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1

Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	ripuli
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen:	ihottuma
Harvinainen:	angioödeema

Tekturna-hoidon aikana on ilmennyt angioödeemaa. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödeemaa ilmeni harvoin Tekturna-hoidon aikana ja ilmaantuvuus oli verrattavissa plaseboon ja hydroklooritiatsidihoitoon. Angioödeemataapauksia on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (yleisyys tuntematon). Minkä tahansa allergiseen reaktioon viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitys- tai nielemisvaikeudet, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Laboratoriokokeet

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa Tekturna-hoitoon liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratoriokokeiden tulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetautia sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Tekturna ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä

vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden, kuten angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) ja angiotensiinireseptorin salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus: Seerumin kaliumarvojen suureneminen oli vähäistä ja harvinaista essentiaalista hypertensiota sairastavilla pelkästään Tekturna-hoitoa saavilla (0,9 % verrattuna 0,6 %:iin lumelääkehoidon yhteydessä). Eräässä tutkimuksessa, jossa Tekturnaa käytettiin yhdistelmänä ACE:n estäjien kanssa diabetesta sairastavilla tutkimuspotilailla, seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen oli kuitenkin yleisempää (5,5 %). Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabetes mellitus, munuaissairaus tai sydämen vajaatoiminta, elektrolyyttitasapainoa ja munuaisten toimintaa on seurattava rutiiniluonteisesti samoin kuin muidenkin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden käytön yhteydessä.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisillä on vain vähän tietoa. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen. Jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-estäjät, ATC-koodi: C09XA02

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää reniini-angiotensiinijärjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniinientsyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut reniini-angiotensiinijärjestelmää estävät lääkeaineet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetautiin sairastavilla noin 50–80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen kliinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Hypertensio

Tekturnan antaminen hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvaisen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85–90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Tekturnaa on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:llä iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Tekturnalla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna Tekturnan 300 mg:n annos alensi systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidihoidon jälkeen. Tekturna-monoterapia oli tehokas ja turvallinen verenpainetautia sairastaville diabeetikoille.

Tutkimuksia yhdistelmähoidolla on tehty Tekturnan ja diureetti hydroklooritiatsidin, ACE:n estäjä ramipriilin, kalsiumkanavasalpaaja amlodipiinin, angiotensiinireseptorin salpaaja valsartaanin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Tekturna yhdistettynä hydroklooritiatsidiin ja ramipriiliin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen. Potilaat, jotka eivät saaneet riittävää vastetta kalsiumkanavan salpaaja amlodipiinin 5 mg:n annokselle Tekturnan 150 mg:n annoksen lisääminen hoitoon aiheutti samankaltaisen verenpainetta alentavan vaikutuksen kuin amlodipiiniannoksen suurentaminen 10 mg:aan, mutta turvotuksen esiintyvyys oli vähäisempää (yhdistelmällä 150 mg aliskireenia/5 mg amlodipiinia 2,1 % verrattuna 10 mg:n amlodipiiniannosten 11,2 %:iin). Tekturna yhdistettynä angiotensiinireseptorin salpaaja valsartaanin kanssa osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen tutkimuksessa, joka oli suunniteltu erityisesti yhdistelmähoidon tehon tutkimiseen.

Ylipainoisille verenpainetautipotilaille, jotka eivät saaneet riittävää vastetta 25 mg:n hydroklooritiatsidiannokselle, Tekturna 300 mg -lisälääkitys sai aikaan verenpaineen alenemisen entisestään, joka oli verrattavissa 300 mg:n irbesartaani- tai 10 mg:n amlodipiinilisälääkitykseen. Verenpainetautia sairastavilla diabeetikoilla Tekturna sai aikaan verenpaineen additiivisen alenemisen, kun se lisättiin ramipriilihoitoon, vaikka Tekturnan ja ramipriilin yhdistelmähoidossa yskän ilmaantuvuus oli pienempi (1,8 %) kuin ramipriilihoidossa (4,7 %).

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautia sairastavilla pelkkää Tekturna-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %) yhdistelmähoidossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-ilmiöstä verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

Tekturnan 150 mg:n annoksen lisääminen hoitoon oli hyvin siedetty 3 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa 302:lla lievää, vakaa sydämen vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla, jotka kaikki saivat vakaa sydämen vajaatoiminnan standardihoitoa. B-tyypin natriureettisen peptidin (BNP) tasot alenivat 25 % Tekturna-ryhmässä plaseboon verrattuna. Tämän alenemisen kliininen merkitys on kuitenkin tuntematon.

Tekturna 300 mg:n annoksen lisäyksellä hoitoon saavutettiin plaseboon verrattuna 20 %:n lasku virtsan albumiini-kreatiniini-suhteessa (UACR) eli arvosta 58 mg/mmol arvoon 46 mg/mmol 6 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa 599:llä verenpainetta, tyypin 2 diabetes mellitusta ja nefropatiaa sairastaneella potilaalla, jotka kaikki saivat 100 mg losartaania ja optimoitua antihypertensiivistä peruslääkitystä. Niiden potilaiden osuus, joiden UACR laski vähintään 50 % lähtötasosta lopputilanteeseen oli 24,7 % Tekturnalla ja 12,5 % plasebolla. UACR:n laskun kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu verenpainevaikutuksen puuttuessa. Tekturna ei vaikuttanut seerumin kreatiniinipitoisuuteen, mutta oli yhteydessä seerumin kaliumpitoisuuden $\geq 6,0$ mmol/l lisääntyneeseen frekvenssiin (4,2 % vs 1,9 % plasebo), vaikkakaan tämä ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Tekturnan suotuisista vaikutuksista kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen sydän- ja verisuonitauteihin ja kohde-elinvaurioihin ei tällä hetkellä ole tietoa.

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebo- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-aikaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2–3 %. Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5–7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47–51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Metabolia ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli 34–41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana aineena ulosteiden mukana (76 %). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Tästä metaboliasta vastaava entsyymi on CYP3A4. Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen noin 0,6 % annoksesta voidaan havaita virtsasta. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen nostoon nähden suhteessa enemmän. Yksittäisen annoksen jälkeen annosvälillä 75–600 mg annoksen kaksinkertaistaminen aiheuttaa AUC-arvon ~2,3- ja huippupitoisuuden 2,6-kertaisen kasvun. Vakaassa tilassa ei-lineaarisuus voi korostua enemmän. Lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Yksi mahdollinen mekanismi on transporttien saturaatio imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisessa puhdistumareitissä.

Ominaisuudet potilaissa

Aliskireeni on tehokas kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindeksistä ja etnisestä taustasta.

AUC-arvo on 50 % suurempi vanhemmilla (> 65 vuotta) kuin nuorilla potilailla. Sukupuolella, painolla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta aliskireenin farmakokinetiikkaan.

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Lievää tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Tekturna-hoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa, mutta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen.

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden mittaisessa tutkimuksessa rotilla ja 6 kuukauden mittaisessa siirtogeenisillä hiirillä toteutetussa tutkimuksessa. Karsinogeenisuutta ei havaittu. Rotilla todettiin

annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Vaikka aliskireenilla on tunnettu ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9–11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*. Tutkimukset käsittivät analyysit *in vitro* bakteeri- ja nisäkässoluissa sekä arvioinnin *in vivo* rotilla.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävissä tutkimuksissa ei tullut esiin näyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli rotilla 1–4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan. Löydökset eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuvaishannoksilla olivat linjassa aliskireenin tunnetun paikallisen ärsytyspotentiaalin ja odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Musta rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PA/Alu/PVC -läpipainopakkaukset

Pakkaukset sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia.

Pakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 98 (2x49) tai 280 (20x14) tablettia ovat monipakkauksia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/408/001-010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.08.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tekturna 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaalean punainen, kaksoiskupera, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”10” ja toiselle puolelle ”NVR”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

4.3 Annostus ja antotapa

Suosittelun Tekturna-annos on 150 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävään hoitotasapainoon, annos voidaan suurentaa 300 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Verenpainetta alentava teho on selvästi havaittavissa kahden viikon kuluessa (85–90 prosentilla) hoidon aloittamisesta annoksella 150 mg kerran vuorokaudessa.

Tekturna voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä muiden verenpainelääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Tekturna tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Tekturnan kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Ikäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Ikäkkäiden potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

Lapsipotilaat (alle 18-vuotiaat)

Tekturnan käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).

Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin, joka on voimakas P-glykoproteiinin estäjä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (kinidiini, verapamiili), kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilailla, jotka saavat muita reniini-angiotensiinijärjestelmää estäviä lääkkeitä, ja/tai joilla on huonontunut munuaisten toiminta ja/tai diabetes mellitus, on suurentunut hyperkalemian riski aliskireenihoidon aikana.

Aliskireenia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (New York Heart Association [NYHA] luokitus III-IV).

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, Tekturna-hoito tulee lopettaa.

Angioödeema

Angioödeemaa on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä saaneilla. Jos angioödeemaa ilmenee, Tekturna-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seurantaa tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Jos kielen, äänihuulten ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee tehdä riittävät toimet potilaan hengityksen turvaamiseksi.

Potilaat, joilla on natrium- ja/tai nestevajaus

Jos potilaalla on huomattava neste- ja/tai suolavaje (esim. suuria diureettiannoksia käyttävillä), Tekturna-hoidon aloittamisen jälkeen tulee seurata ilmetä oireista hypotensiota. Tämä tila on hoidettava ennen Tekturna-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Tekturna ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa verenpainetautiin sairastavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniiniarvot naisilla $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ ja miehillä $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ ja/tai glomerulusten suodattumisnopeudeksi (GFR) arvioidaan alle 30 ml/min), jotka ovat aiemmin saaneet dialyysihoidon, sairastavat nefroottista oireyhtymää tai renovaskulaarista verenpainetautiin. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien verenpainetautiin potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, koska tiedot Tekturnan turvallisuudesta heille ovat puutteelliset.

Aliskireenia, kuten muitakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden yhteydessä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Munuaisvaltimon ahtauma

Tekturna-hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta,

riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

300 mg aliskireenin samanaikainen anto 200 mg ketokonatsolin kanssa johti aliskireenipitoisuuksien (AUC) suurenemiseen 76 %:lla, mutta P-glykoproteiinin estäjien, kuten ketokonatsolin, odotetaan nostavan kudospitoisuuksia enemmän kuin plasmapitoisuuksia. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia kohtalaisten P-glykoproteiinin estäjien, kuten ketokonatsolin, kanssa (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tekturnalla ei ole tunnettuja kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia verenpainetaudin tai diabeteksen hoitoon tavallisesti käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa.

Kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumareoli, atenololi, selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti, ramipriili ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

Aliskireenin samanaikainen anto valsartaanin ($\downarrow$ 28 %), metformiinin ($\downarrow$ 28 %), amlodipiinin ($\uparrow$ 29 %) tai simetidiinin ($\uparrow$ 19 %) kanssa johti Tekturnan huippupitoisuuden (C_{max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna Tekturnan vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurensivat 50 %. Tekturnan samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, valsartaanin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen Tekturnan tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Tekturna voi hieman laskea digoksiinin hyötyosuutta.

Alustavan tiedon perusteella irbesartaani saattaa laskea Tekturnan AUC- ja C_{max} -arvoja.

Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen Tekturnan hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusioijat (mäkikuuma, rifampisiini) voivat siten pienentää Tekturnan hyötyosuutta.

CYP450 –yhteisvaikutukset

Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. P-glykoproteiini – yhteisvaikutukset alla).

P-glykoproteiini -yhteisvaikutukset

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä. P-gp:n indusioijat (mäkikuuma, rifampisiini) voivat siten pienentää Tekturnan hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenilla, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudos/plasma –pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudos- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp –kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

P-gp:n substraatit tai heikot estäjät

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simetidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurensivat 50 %.

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

Ketokonatsolin (200 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin plasmapitoisuutta 80 %:lla (AUC ja huippupitoisuus). Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen eritystä. Ketokonatsolin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeutiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Edelleen, P-gp:n estäjien odotetaan suurentavan kudospitoisuuksia enemmän kuin plasmapitoisuuksia. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia ketokonatsolin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (itrakonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

Voimakkaat P-gp:n estäjät

Yksittäisannoksella terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurentaa aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi isommilla aliskireeniannoksilla. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Furosemiidi

Kun aliskireenia annettiin yhdessä furosemidin kanssa, furosemidin AUC-arvo pieneni 28 % ja huippupitoisuus 49 %. Sen vuoksi furosemidihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan hoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää mahdollinen alilääkitys kliinisesti havaittavan volyymin liikakuorman yhteydessä.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit)

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi aliskireenin yhteiskäyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Kalium ja kaliumia säästävät diureetit

Muista reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavista aineista saadun kokemuksen perusteella samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavien lääkeaineiden (esim. hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta.

Greippimehu

Puutteellisesta aineistosta johtuen mahdollista aliskireenin ja greippimehun välistä yhteisvaikutusta ei voida poissulkea. Greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Tekturun kanssa.

Varfariini

Tekturun vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

Ruoka

Runsasrasvaisten aterioiden on osoitettu vähentävän Tekturun imeytymistä olennaisesti.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Tekturna ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten

mutakaan reniini-angiotensiinijärjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myöskään Tekturtaa ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana eikä naisilla, jotka suunnittelevat raskautta. Tekturta on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3). Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkeaineita määräävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille tämän lääkeaineen mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Jos raskaus todetaan hoidon aikana, Tekturta-hoito tulee lopettaa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö aliskireeni äidinmaitoon. Tekturta erittyi imettävien rottien maitoon. Tämän takia käyttöä imettäville äideille ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että huimausta tai väsymystä voi esiintyä toisinaan verenpainelääkityksen aikana. Tekturnalla on korkeintaan vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tekturnan turvallisuutta on arvioitu yli 7 800 potilaalla, joista yli 2 300 sai hoitoa yli kuuden kuukauden ajan ja yli 1 200 yli vuoden ajan. Haittavaikutusten ilmaantuvuuden ei havaittu liittyvän sukupuoleen, ikään, painoindeksiin, rotuun eikä etniseen taustaan. Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli enintään 300 mg:n Tekturta-annoksilla samankaltainen kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä ja edellyttivät vain harvoin hoidon keskeyttämistä. Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Yskän ilmaantuvuus oli samankaltainen lumelääkehoitoa (0,6 %) ja Tekturta-hoitoa (0,9 %) saaneilla potilailla.

Haittavaikutukset (taulukko 1) on lueteltu yleisyyden mukaan, yleisin vaikutus ensin, seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), mukaan lukien yksittäiset raportit. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1

Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	ripuli
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen:	ihottuma
Harvinainen:	angioödeema

Tekturta-hoidon aikana on ilmennyt angioödeemaa. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödeemaa ilmeni harvoin Tekturta-hoidon aikana ja ilmaantuvuus oli verrattavissa plaseboon ja ryuklooritiatsidihoitoon. Angioödeemataapauksia on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (yleisyys tuntematon). Minkä tahansa allergiseen reaktioon viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitys- tai nielemisvaikeudet, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Laboratoriokoetulokset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa Tekturta-hoitoon liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratoriokokeiden tulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetautia sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Tekturta ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä

vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenivät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden, kuten angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) ja angiotensiinireseptorin salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus: Seerumin kaliumarvojen suureneminen oli vähäistä ja harvinaista essentiaalista hypertensiota sairastavilla pelkästään Tekturna-hoitoa saavilla (0,9 % verrattuna 0,6 %:iin lumelääkehoidon yhteydessä). Eräässä tutkimuksessa, jossa Tekturnaa käytettiin yhdistelmänä ACE:n estäjien kanssa diabetesta sairastavilla tutkimuspotilailla, seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen oli kuitenkin yleisempää (5,5 %). Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabetes mellitus, munuaissairaus tai sydämen vajaatoiminta, elektrolyyttitasapainoa ja munuaisten toimintaa on seurattava rutiiniluonteisesti samoin kuin muidenkin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden käytön yhteydessä.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisillä on vain vähän tietoa. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen. Jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-estäjät, ATC-koodi: C09XA02

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää reniini-angiotensiinijärjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniinientsyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut reniini-angiotensiinijärjestelmää estävät lääkeaineet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetautiin sairastavilla noin 50–80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen kliinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Hypertensio

Tekturnan antaminen hypertensiivisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvaisen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85–90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Tekturnaa on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:llä iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Tekturnalla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna Tekturnan 300 mg:n annos alensi systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidihoidon jälkeen. Tekturna-monoterapia oli tehokas ja turvallinen verenpainetautia sairastaville diabeetikoille.

Tutkimuksia yhdistelmähoidolla on tehty Tekturnan ja diureetti hydroklooritiatsidin, ACE:n estäjä ramipriilin, kalsiumkanavasalpaaja amlodipiinin, angiotensiinireseptorin salpaaja valsartaanin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Tekturna yhdistettynä hydroklooritiatsidiin ja ramipriiliin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen. Potilaat, jotka eivät saaneet riittävää vastetta kalsiumkanavan salpaaja amlodipiinin 5 mg:n annokselle Tekturnan 150 mg:n annoksen lisääminen hoitoon aiheutti samankaltaisen verenpainetta alentavan vaikutuksen kuin amlodipiiniannoksen suurentaminen 10 mg:aan, mutta turvotuksen esiintyvyys oli vähäisempää (yhdistelmällä 150 mg aliskireenia/5 mg amlodipiinia 2,1 % verrattuna 10 mg:n amlodipiiniannosten 11,2 %:iin). Tekturna yhdistettynä angiotensiinireseptorin salpaaja valsartaanin kanssa osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen tutkimuksessa, joka oli suunniteltu erityisesti yhdistelmähoidon tehon tutkimiseen.

Ylipainoisille verenpainetautipotilaille, jotka eivät saaneet riittävää vastetta 25 mg:n hydroklooritiatsidiannokselle, Tekturna 300 mg -lisälääkitys sai aikaan verenpaineen alenemisen entisestään, joka oli verrattavissa 300 mg:n irbesartaani- tai 10 mg:n amlodipiinilisälääkitykseen. Verenpainetautia sairastavilla diabeetikoilla Tekturna sai aikaan verenpaineen additiivisen alenemisen, kun se lisättiin ramipriilihoitoon, vaikka Tekturnan ja ramipriilin yhdistelmähoidossa yskän ilmaantuvuus oli pienempi (1,8 %) kuin ramipriilihoidossa (4,7 %).

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautia sairastavilla pelkkää Tekturna-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %) yhdistelmähoidossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-ilmiöstä verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

Tekturnan 150 mg:n annoksen lisääminen hoitoon oli hyvin siedetty 3 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa 302:lla lievää, vakaa sydämen vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla, jotka kaikki saivat vakaa sydämen vajaatoiminnan standardihoitoa. B-tyypin natriureettisen peptidin (BNP) tasot alenivat 25 % Tekturna-ryhmässä plaseboon verrattuna. Tämän alenemisen kliininen merkitys on kuitenkin tuntematon.

Tekturna 300 mg:n annoksen lisäyksellä hoitoon saavutettiin plaseboon verrattuna 20 %:n lasku virtsan albumiini-kreatiniini-suhteessa (UACR) eli arvosta 58 mg/mmol arvoon 46 mg/mmol 6 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa 599:llä verenpainetta, tyypin 2 diabetes mellitusta ja nefropatiaa sairastaneella potilaalla, jotka kaikki saivat 100 mg losartaania ja optimoitua antihypertensiivistä peruslääkitystä. Niiden potilaiden osuus, joiden UACR laski vähintään 50 % lähtötasosta lopputilanteeseen oli 24,7 % Tekturnalla ja 12,5 % plasebolla. UACR:n laskun kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu verenpainevaikutuksen puuttuessa. Tekturna ei vaikuttanut seerumin kreatiniinipitoisuuteen, mutta oli yhteydessä seerumin kaliumpitoisuuden $\geq 6,0$ mmol/l lisääntyneeseen frekvenssiin (4,2 % vs 1,9 % plasebo), vaikkakaan tämä ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Tekturnan suotuisista vaikutuksista kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen sydän- ja verisuonitauteihin ja kohde-elinvaurioihin ei tällä hetkellä ole tietoa.

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebo- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-aikaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2–3 %. Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5–7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47–51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Metabolia ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli 34–41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana aineena ulosteiden mukana (76 %). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Tästä metaboliasta vastaava entsyymi on CYP3A4. Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen noin 0,6 % annoksesta voidaan havaita virtsasta. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen nostoon nähden suhteessa enemmän. Yksittäisen annoksen jälkeen annosvälillä 75–600 mg annoksen kaksinkertaistaminen aiheuttaa AUC-arvon ~2,3- ja huippupitoisuuden 2,6-kertaisen kasvun. Vakaassa tilassa ei-lineaarisuus voi korostua enemmän. Lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Yksi mahdollinen mekanismi on transporttien saturaatio imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisessa puhdistumareitissä.

Ominaisuudet potilaissa

Aliskireeni on tehokas kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindeksistä ja etnisestä taustasta.

AUC-arvo on 50 % suurempi vanhemmilla (> 65 vuotta) kuin nuorilla potilailla. Sukupuolella, painolla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta aliskireenin farmakokinetiikkaan.

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Lievää tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Tekturna-hoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa, mutta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen.

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden mittaisessa tutkimuksessa rotilla ja 6 kuukauden mittaisessa siirtogeenisillä hiirillä toteutetussa tutkimuksessa. Karsinogeenisuutta ei havaittu. Rotilla todettiin

annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Vaikka aliskireenilla on tunnettu ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9–11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*. Tutkimukset käsittivät analyysit *in vitro* bakteeri- ja nisäkässoluissa sekä arvioinnin *in vivo* rotilla.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävissä tutkimuksissa ei tullut esiin näyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli rotilla 1–4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan. Löydökset eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuvaissannoksilla olivat linjassa aliskireenin tunnetun paikallisen ärsytyspotentiaalin ja odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Musta rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.6 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PA/Alu/PVC -läpipainopakkaukset

Pakkaukset sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia.

Pakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) tai 280 (20x14) tablettia ovat monipakkauksia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/408/011-020

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.08.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on ennen valmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kun valmiste on kaupan varmistettava, että myyntilupahakemuksen Modulissa 1.8.1. versiossa 2 (päiväty heinäkuun 5, 2006) kuvattu lääketurvajärjestelmä on käytössä ja toiminnassa

Lääketurvasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutuu suorittamaan tutkimukset ja ylimääräiset lääketurvaan liittyvät toimenpiteet, jotka on yksityiskohtaisesti esitetty lääketurvasuunnitelman 30. toukokuuta 2007 päivätyssä versiossa, joka on esitetty myyntilupahakemuksen Modulissa 1.8.2. tai sitä seuraavissa päivityksissä, joista sovitaan CHMP:n kanssa.

Ihmislääkekomitean (CHMP) ihmislääkeohjeen Lääketurvajärjestelmät mukaisesti päivitetty lääketurvasuunnitelma tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan turvallisuuskatsauksen (PSUR) yhteydessä.

Lisäksi päivitetty lääketurvasuunnitelma tulee toimittaa

- Kun uutta tietoa, jolla voi olla vaikutusta olemassa olevaan turvallisuusprofiiliin, lääketurvasuunnitelmaan tai riskin hallintatoimenpiteisiin on saatavilla.
- 60 päivän kuluessa tärkeän lääketurvatoimintaan tai riskinhallintaan liittyvän välivaiheen vapauttamisesta.
- EMEA:n pyynnöstä.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tekturna 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/408/001	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/408/002	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/408/003	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/408/004	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/408/005	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/408/006	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/408/008	90 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Tekturna 150 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tekturna 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tekturna 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
28 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kolmesta 28 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdesta 49 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVUUTTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/408/007	84 kalvopäällysteistä tablettia (3x28)
EU/1/07/408/009	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49)
EU/1/07/408/010	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Tekturna 150 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-
TEKSTIN)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tekturna 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

84 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kolmesta 28 tabletin pakkauksesta.
98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta.
280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/408/007	84 kalvopäällysteistä tablettia (3x28)
EU/1/07/408/009	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49)
EU/1/07/408/010	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Tekninen 150 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tekturna 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVUUTTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/408/011	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/408/012	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/408/013	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/408/014	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/408/015	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/408/016	56 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT HISTEKIRJOITUKSELLA

Tekturna 300 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tekturna 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tekturna 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
28 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kolmesta 28 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
30 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kolmesta 30 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdesta 49 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAVASSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/408/017	84 kalvopäällysteistä tablettia (3x28)
EU/1/07/408/018	90 kalvopäällysteistä tablettia (3x30)
EU/1/07/408/019	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49)
EU/1/07/408/020	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Tekturna 300 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-
TEKSTIN)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tekturna 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

84 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kolmesta 28 tabletin pakkauksesta.
90 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kolmesta 30 tabletin pakkauksesta.
98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta.
280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTEUILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/408/017	84 kalvopäällysteistä tablettia (3x28)
EU/1/07/408/018	90 kalvopäällysteistä tablettia (3x30)
EU/1/07/408/019	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49)
EU/1/07/408/020	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Tekturna 300 mg

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Tekturna 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen Aliskireeni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Tekturna on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Tekturnaa
3. Miten Tekturnaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tekturnan säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ TEKTURNA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Tekturna kuuluu reniiniestäjiksi kutsuttuun uuteen lääkeyhmään. Tekturna auttaa alentamaan korkeaa verenpainetta. Reniiniestäjät vähentävät elimistön tuottaman angiotensiini II:n määrää. Angiotensiini II aiheuttaa verisuonten supistumista, mikä nostaa verenpainetta. Angiotensiini II:n määrän väheneminen saa verisuonet laajenemaan, jolloin verenpaine alenee.

Korkea verenpaine lisää sydämen ja valtimoiden kuormitusta. Jos kuormitus jatkuu pitkään, se voi vaurioittaa aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonia, mikä saattaa johtaa aivohalvaukseen, sydämen vajaatoimintaan, sydänkohtaukseen tai munuaisten toiminnan häiriintymiseen. Verenpaineen alentaminen normaaliksi vähentää näiden häiriöiden kehittymisen riskiä.

2. ENNEN KUIN OTAT TEKTURNAA

Älä ota Tekturnaa

- jos olet allerginen (yliherkkä) aliskireenille tai Tekturnan jollekin muulle aineelle. Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos olet saanut angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus) otettuasi aliskireenia.
- kuuden viimeisen raskauskuukauden tai imetyksen aikana, ks. kohta Raskaus ja imetys.
- jos käytät siklosporiinia (lääke, jota käytetään hylkimisen estoon elinsiirron yhteydessä tai muihin tiloihin, esim. nivelreuman tai atooppisen ihotulehduksen hoitoon) tai verapamiilia (lääke, jota käytetään alentamaan verenpainetta, korjaamaan sydämen rytmiä tai angina pectoriksen eli raskasrintakivun hoitoon) tai kinidiiniä (lääke, jota käytetään korjaamaan sydämen rytmiä).

Ole erityisen varovainen Tekturnan suhteen

- jos käytät diureetteja (nesteenoitollääkkeiksi kutsuttuja lääkkeitä, jotka lisäävät virtsaneritystä).
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta.
- jos saat angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus).

Jos nämä koskevat sinua, kerro siitä lääkärillesi ennen Tekturnan ottamista.

Tekturnan käyttöä lasten ja nuorten hoitoon ei suositella.

65-vuotiaille ja vanhemmille potilaille ei ole erityisiä annossuosituksia.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Lääkärisi voi joutua muuttamaan annostustasi ja/tai ottaa käyttöön muita varotoimia, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- lääkkeitä, jotka lisäävät kaliumin määrää veressäsi, kuten kaliumia säästävät diureetit ja kaliumlisä.
- furosemidia, joka on diureetteihin eli nesteenpoistolääkkeisiin kuuluva lääke ja jota käytetään lisäämään virtsaneritystä.
- ketokonatsolia, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon.
- tietyn tyyppiset kipulääkkeet, ns. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet).

Tekturnan käyttö ruuan ja juoman kanssa

Sinun tulee ottaa Tekturna kevyen aterian kanssa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota Tekturnaa greippimehun kanssa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Tekturnaa, jos olet raskaana. On tärkeää, että keskusteleet heti lääkärisi kanssa, jos epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta. Älä imetä Tekturna-hoidon aikana.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulla saattaa esiintyä huimausta, mikä voi vaikuttaa keskittymiskykyysi. Sinun on varmistettava ennen ajoneuvon ajamista, koneiden käyttämistä tai muuhun keskittymistä vaativaan tehtävään ryhtymistä, miten elimistösi reagoi Tekturnan vaikutuksiin.

3. MITEN TEKTURNAA OTETAAN

Ota Tekturnaa juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Korkeaa verenpainetta sairastavat eivät usein havaitse mitään siihen viittaavia merkkejä. Monet tuntevat vointinsa aivan normaaliksi. On hyvin tärkeää ottaa tätä lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt, jotta siitä saadaan paras hoitotulos ja haittavaikutusten riski pienenee. Käy lääkärisi vastaanotolla sovitusti, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Tavanomainen aloitusannos on yksi 150 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

Lääkäri saattaa määrätä suuremman annostuksen, 300 mg:n tabletin kerran vuorokaudessa, sen mukaan, miten hyvin hoito tehoaa. Lääkäri saattaa määrätä Tekturnaa yhdessä muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettyjen lääkkeiden kanssa.

Lääkkeenottotapa

Tabletit suositellaan otettavaksi pienen vesimäärän kanssa. Sinun tulee ottaa Tekturna kevyen aterian kanssa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota Tekturnaa greippimehun kanssa.

Jos otat enemmän Tekturtaa kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian monta Tekturna-tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Tekturtaa

Jos unohdat ottaa Tekturna-annoksen, ota se heti lääkityksen muistaessasi ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, ota ainoastaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Tekturnakin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset (esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 10:stä): Ripuli.

Melko harvinaiset (esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 100:sta): Ihottuma.

Harvinaiset (alle 1 potilaalla 1 000:sta): Angioödeema (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus).

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): Munuaisvaurio.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. TEKTURNAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Tekturtaa pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Tekturna sisältää

- Vaikuttava aine on 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).
- Muut aineet ovat kroonovidoni, hypromelloosi, magnesiumstearaatti, makrogoli, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, titaanidioksidi (E 171), musta rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tekturna 150 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaalean vaaleanpunainen, kaksoiskupera, pyöreä tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”IL” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Tekturna-pakkaukset sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia. Pakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 98 (2x49) tai 280 (20x14) ovat monipakkauksia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassanne.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 32 111

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 60 62 400

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

España

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

Portugal

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

France

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

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 77

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Tekturna 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen Aliskireeni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Tekturna on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Tekturnaa
3. Miten Tekturnaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tekturnan säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ TEKTURNA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Tekturna kuuluu reniiniinestäjiksi kutsuttuun uuteen lääkeeryhmään. Tekturna auttaa alentamaan korkeaa verenpainetta. Reniiniinestäjät vähentävät elimistön tuottaman angiotensiini II:n määrää. Angiotensiini II aiheuttaa verisuonten supistumista, mikä nostaa verenpainetta. Angiotensiini II:n määrän väheneminen saa verisuonet laajenemaan, jolloin verenpaine alenee.

Korkea verenpaine lisää sydämen ja valtimoiden kuormitusta. Jos kuormitus jatkuu pitkään, se voi vaurioittaa aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonia, mikä saattaa johtaa aivohalvaukseen, sydämen vajaatoimintaan, sydänkohtaukseen tai munuaisten toiminnan häiriintymiseen. Verenpaineen alentaminen normaaliksi vähentää näiden häiriöiden kehittymisen riskiä.

2. ENNEN KUIN OTAT TEKTURNAA

Älä ota Tekturnaa

- jos olet allerginen (yliherkkä) aliskireenille tai Tekturnan jollekin muulle aineelle. Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos olet saanut angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus) otettuasi aliskireenia.
- kuuden viimeisen raskauskuukauden tai imetyksen aikana, ks. kohta Raskaus ja imetys.
- jos käytät siklosporiinia (lääke, jota käytetään hylkimisen estoon elinsiirron yhteydessä tai muihin tiloihin, esim. nivelreuman tai atooppisen ihotulehduksen hoitoon) tai verapamiilia (lääke, jota käytetään alentamaan verenpainetta, korjaamaan sydämen rytmiä tai angina pectoriksen eli raskasrintakivun hoitoon) tai kinidiiniä (lääke, jota käytetään korjaamaan sydämen rytmiä).

Ole erityisen varovainen Tekturnan suhteen

- jos käytät diureetteja (nesteenoitollääkkeiksi kutsuttuja lääkkeitä, jotka lisäävät virtsaneritystä).
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta.
- jos saat angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus).

Jos nämä koskevat sinua, kerro siitä lääkärillesi ennen Tekturnan ottamista.

Tekturnan käyttöä lasten ja nuorten hoitoon ei suositella.

65-vuotiaille ja vanhemmille potilaille ei ole erityisiä annossuosituksia.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Lääkärisi voi joutua muuttamaan annostustasi ja/tai ottaa käyttöön muita varotoimia, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- lääkkeitä, jotka lisäävät kaliumin määrää veressäsi, kuten kaliumia säästävät diureetit ja kaliumlisä.
- furosemidia, joka on diureetteihin eli nesteenpoistolääkkeisiin kuuluva lääke ja jota käytetään lisäämään virtsaneritystä.
- ketokonatsolia, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon.
- tietyn tyyppiset kipulääkkeet, ns. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet).

Tekturnan käyttö ruuan ja juoman kanssa

Sinun tulee ottaa Tekturna kevyen aterian kanssa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota Tekturnaa greippimehun kanssa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Tekturnaa, jos olet raskaana. On tärkeää, että keskusteleet heti lääkärisi kanssa, jos epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta. Älä imetä Tekturna-hoidon aikana.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulla saattaa esiintyä huimausta, mikä voi vaikuttaa keskittymiskykyysi. Sinun on varmistettava ennen ajoneuvon ajamista, koneiden käyttämistä tai muuhun keskittymistä vaativaan tehtävään ryhtymistä, miten elimistösi reagoi Tekturnan vaikutuksiin.

3. MITEN TEKTURNAA OTETAAN

Ota Tekturnaa juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Korkeaa verenpainetta sairastavat eivät usein havaitse mitään siihen viittaavia merkkejä. Monet tuntevat vointinsa aivan normaaliksi. On hyvin tärkeää ottaa tätä lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt, jotta siitä saadaan paras hoitotulos ja haittavaikutusten riski pienenee. Käy lääkärisi vastaanotolla sovitus, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Tavanomainen aloitusannos on yksi 150 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

Lääkäri saattaa määrätä suuremman annostuksen, 300 mg:n tabletin kerran vuorokaudessa, sen mukaan, miten hyvin hoito tehoaa. Lääkäri saattaa määrätä Tekturnaa yhdessä muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettyjen lääkkeiden kanssa.

Lääkkeenottotapa

Tabletit suositellaan otettavaksi pienen vesimäärän kanssa. Sinun tulee ottaa Tekturna kevyen aterian kanssa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota Tekturnaa greippimehun kanssa.

Jos otat enemmän Tekturtaa kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian monta Tekturna-tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Tekturtaa

Jos unohdat ottaa Tekturna-annoksen, ota se heti lääkityksen muistaessasi ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, ota ainoastaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Tekturnakin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset (esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 10:stä): Ripuli.

Melko harvinaiset (esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 100:sta): Ihottuma.

Harvinaiset (alle 1 potilaalla 1 000:sta): Angioödeema (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus).

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): Munuaisvaurio.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. TEKTURNAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Tekturtaa pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Tekturna sisältää

- Vaikuttava aine on 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).
- Muut aineet ovat kroonovidoni, hypromelloosi, magnesiumstearaatti, makrogoli, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, titaanidioksidi (E 171), musta rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tekturna 300 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaalean punainen, kaksoiskupera, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”TU” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Tekturna-pakkaukset sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia. Pakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) tai 280 (20x14) ovat monipakkauksia. Kaikkia pakkauuskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassanne.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 32 111

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 60 62 400

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

España

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

Portugal

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

France

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

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 77

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa