

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rosa chiaro, biconvessa, rotonda con impresso "IL" su un lato e "NVR" sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di Sprimeo è 150 mg una volta al giorno. Nei pazienti la cui pressione non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata a 300 mg una volta al giorno.

L'effetto antiipertensivo è sostanzialmente presente (85-90%) entro due settimane dall'inizio della terapia con 150 mg una volta al giorno.

Sprimeo può essere somministrato da solo o in associazione ad altri farmaci antipertensivi ad eccezione dell'uso in associazione con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) in pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Sprimeo deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Sprimeo.

Compromissione della funzione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Sprimeo non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). L'uso concomitante di Sprimeo con gli ARB o gli ACEI è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione della funzione epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a severa (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani (oltre 65 anni)

Nei pazienti anziani la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

Bambini e adolescenti (al di sotto di 18 anni)

L'uso di Sprimeo non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Storia di angioedema con aliskiren.

Angioedema ereditario o idiopatico.

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave (classe funzionale III-IV secondo New York Heart Association [NYHA]).

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Sprimeo deve essere interrotta.

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

In soggetti sensibili sono stati riportati ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia, e alterazioni della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta), specialmente se si associano medicinali che agiscono su questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Pertanto il doppio blocco del RAAS mediante la combinazione di aliskiren con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) non è raccomandato.

L'uso di aliskiren in combinazione con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Angioedema

Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi accompagnavano l'uso di altri medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o i bloccanti del recettore dell'angiotensina) (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel

prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di angioedema, Sprimeo deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

Pazienti sodio e/o volume depleti

In pazienti fortemente sodio e/o volume depleti (ad es. coloro che ricevono elevati dosaggi di diuretici), potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Sprimeo. Questa condizione deve essere corretta prima di iniziare la somministrazione di Sprimeo o il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico.

Compromissione della funzione renale

Negli studi clinici Sprimeo non è stato studiato in pazienti ipertesi con grave compromissione della funzione renale (creatinina sierica $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ o $1,70 \text{ mg/dl}$ nelle donne e $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ o $2,00 \text{ mg/dl}$ negli uomini e/o GFR stimata $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), storia di dialisi, sindrome nefrosica o ipertensione renovascolare. Sprimeo non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela quando aliskiren è somministrato in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. L'uso concomitante di aliskiren con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con compromissione della funzione renale (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze che agiscono sul RAAS o con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici.

Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Sprimeo in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale, incluso insufficienza renale acuta, quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

Inibitori moderati della P-gp

La somministrazione concomitante di aliskiren 300 mg e di ketoconazolo 200 mg o di verapamil 240 mg ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela quando aliskiren è somministrato con inibitori moderati della P-gp come ketoconazolo o verapamil (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica comprendono acenocumarolo, atenololo, celecoxib, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni.

La somministrazione contemporanea di aliskiren e metformina ($\downarrow 28\%$), amlodipina ($\uparrow 29\%$) o cimetidina ($\uparrow 19\%$) ha prodotto una variazione della $C_{\max}$ o dell'AUC di Sprimeo compresa tra il 20% e il 30%. In caso di somministrazione con atorvastatina, l'AUC e la $C_{\max}$ di Sprimeo allo stato stazionario sono aumentate del 50%. La somministrazione contemporanea di Sprimeo non influisce significativamente sulla farmacocinetica di atorvastatina, metformina o amlodipina. Non è quindi necessario un aggiustamento della dose di Sprimeo o di questi medicinali somministrati contemporaneamente.

La biodisponibilità della digossina e di verapamil può essere leggermente diminuita da Sprimeo.

Nei modelli animali sperimentali, è stato dimostrato che la P-gp svolge un ruolo determinante nella biodisponibilità di aliskiren. Gli induttori della P-gp (erba di San Giovanni, rifampicina) possono pertanto ridurre la biodisponibilità di Sprimeo.

Interazioni con il citocromo P450 (CYP450)

Aliskiren non inibisce gli isoenzimi del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). Aliskiren non induce il CYP3A4. Pertanto non sono da attendersi influenze di aliskiren sull'esposizione sistemica di sostanze che inibiscono, inducono o sono metabolizzate da questi enzimi. Aliskiren è metabolizzato in minima parte dagli enzimi del CYP450. Perciò non sono da attendersi interazioni dovute a inibizione o induzione degli isoenzimi del CYP450. Tuttavia, gli inibitori del CYP3A4 di frequente influenzano anche la P-gp. Di conseguenza ci si può attendere un aumento dell'esposizione ad aliskiren durante la somministrazione contemporanea di inibitori del CYP3A4 che inibiscono anche la P-gp (vedere di seguito le interazioni con la P-gp).

Interazioni con la P-gp

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren. In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero diminuire la biodisponibilità di Sprimeo. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

Inibitori potenti della P-gp

Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la $C_{\max}$ di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte. L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la $C_{\max}$ di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori moderati della P-gp

La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione nei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a

600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

Substrati della P-gp o inibitori deboli

Non si sono osservate interazioni rilevanti con atenololo, digossina, amlodipina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e C_{max} di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%.

Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP)

Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando somministrati in concomitanza (vedere interazioni con succo di pompelmo).

Furosemide

Quando aliskiren è stato somministrato contemporaneamente a furosemide, l'AUC e la C_{max} della furosemide si sono ridotte rispettivamente del 28% e del 49%. Si raccomanda pertanto di controllare gli effetti quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide per evitare un possibile sottoutilizzo in situazioni cliniche di sovraccarico di volume.

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS)

Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di aliskiren con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

Medicinali che alterano i livelli sierici di potassio

L'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Succo di pompelmo

La somministrazione di succo di pompelmo e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della C_{max} di aliskiren. La somministrazione concomitante con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata dal succo di pompelmo nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Sprimeo a causa del rischio di fallimento terapeutico.

Warfarin

L'effetto di Sprimeo sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

Assunzione di cibo

E' stato dimostrato che pasti ad alto contenuto lipidico riducono sostanzialmente l'assorbimento di Sprimeo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Sprimeo non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul RAAS sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale. Come per ogni medicinale che agisce direttamente sul RAAS, Sprimeo non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza o in donne che pianificano una gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). I medici che prescrivono sostanze che agiscono sul RAAS devono avvisare le donne in età fertile sui rischi potenziali di queste sostanze durante la gravidanza. Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Sprimeo deve essere di conseguenza interrotto.

Allattamento

Non è noto se aliskiren venga escreto nel latte umano. Nel ratto è stato osservato che Sprimeo viene escreto nel latte. L'uso non è pertanto raccomandato nelle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve tuttavia considerare che con qualunque terapia antiipertensiva possono occasionalmente verificarsi capogiri o stanchezza. Sprimeo altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di Sprimeo è stata valutata in più di 7.800 pazienti, compresi oltre 2.300 pazienti trattati per oltre 6 mesi e più di 1.200 pazienti trattati per oltre 1 anno. L'incidenza di reazioni avverse non è stata associata con il sesso, l'età, l'indice di massa corporea, la razza o l'etnia. Il trattamento con Sprimeo ha determinato un'incidenza complessiva di reazioni avverse simile al placebo con dosaggi fino a 300 mg. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria ed hanno richiesto solo raramente la sospensione della terapia. La più comune reazione avversa al medicinale è la diarrea.

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono state classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente ed utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1

Patologie del sistema nervoso

Comune: Capogiro

Patologie vascolari

Non comune: Ipotensione

Patologie gastrointestinali

Comune: Diarrea

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Reazioni di ipersensibilità

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Rash, gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazioni della mucosa orale

Raro: Angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: Artralgia

Patologie renali e urinarie

Non comune: Insufficienza renale acuta, compromissione della funzione renale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Edema periferico

Esami diagnostici

Comune: Iperkaliemia

Raro: Diminuzione di emoglobina, diminuzione di ematocrito

Raro: Aumento della creatinina plasmatica

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificati angioedema e reazioni di ipersensibilità. Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Un numero di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associato alla somministrazione di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACE inibitori o ARBs).

Reazioni di ipersensibilità sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing.

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

Risultati degli esami di laboratorio

Negli studi clinici controllati, variazioni clinicamente rilevanti dei normali parametri di laboratorio sono risultate associate alla somministrazione di Sprimeo con frequenza non comune. Negli studi clinici su pazienti ipertesi Sprimeo non ha avuto effetti clinicamente importanti sul colesterolo totale, sul colesterolo HDL (HDL-C), sui trigliceridi a digiuno, sulla glicemia a digiuno o sull'acido urico.

Emoglobina ed ematocrito: sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altre sostanze che agiscono sul RAAS, come ACEI e ARBs.

Potassio sierico: con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4). Vi sono state anche segnalazioni di edema periferico, di aumento della creatinina plasmatica e di gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazioni della mucosa orale.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. La manifestazione più probabile di un sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren. Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica, si deve iniziare un trattamento di supporto.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa ($< 2\%$ della clearance orale). Pertanto la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della renina, codice ATC: C09XA02

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il sistema renina-angiotensina (RAAS) nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri agenti che inibiscono il RAAS (ACEI e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri agenti antipertensivi. Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

Ipertensione

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di Sprimeo a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. Sprimeo è stato studiato in 1.864 pazienti di età pari o superiore a 65 anni e in 426 pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Gli studi effettuati con Sprimeo in monoterapia hanno dimostrato una riduzione pressoria confrontabile con quella di altre classi di agenti antipertensivi, ACEI e ARB compresi. Confrontato con un diuretico (idroclorotiazide), dopo 12 settimane di trattamento, Sprimeo 300 mg ha ridotto la

pressione sistolica/diastolica di 17,0/12,3 mmHg, rispetto alla riduzione di 14,4/10,5 mmHg che si ha con idroclorotiazide 25 mg.

Sono disponibili studi sulla terapia di associazione di Sprimeo con il diuretico idroclorotiazide, il calcio-antagonista amlodipina e il beta-bloccante atenololo. Queste associazioni sono risultate ben tollerate. Sprimeo ha indotto un effetto di riduzione pressoria additivo quando associato a idroclorotiazide. Nei pazienti che non hanno risposto adeguatamente al dosaggio di 5 mg del calcio-antagonista amlodipina, l'aggiunta di 150 mg di Sprimeo ha prodotto una riduzione pressoria simile a quella ottenuta aumentando la dose di amlodipina a 10 mg, ma ha causato una minore incidenza di edema (2,1% con aliskiren 150 mg/amlodipina 5 mg vs. 11,2% con amlodipina 10 mg).

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani (≥ 65 anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril ai dosaggi prescelti e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi anziani (≥ 65 anni) e molto anziani (30% ≥ 75 anni) aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto rispetto al placebo una riduzione superiore significativa statisticamente della pressione (sistolica e diastolica). Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione pressoria con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani.

Nei pazienti ipertesi obesi che non hanno risposto adeguatamente a idroclorotiazide 25 mg, la terapia di associazione con Sprimeo 300 mg ha prodotto una riduzione pressoria additiva, confrontabile con la terapia di associazione con irbesartan 300 mg o amlodipina 10 mg.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. In pazienti con ipertensione non complicata trattati con Sprimeo in monoterapia è stata osservata non comunemente (0,1%) un'eccessiva ipotensione. Anche in corso di terapia di associazione con altri agenti antipertensivi il riscontro di ipotensione è risultato non comune ($< 1\%$). Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione ischemica del ventricolo sinistro, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, valutate come volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio [in doppio cieco randomizzato](#) controllato verso placebo [in](#) 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e [nefropatia](#) cronica (dimostrata da proteinuria e/o $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) con o senza [malattia](#) cardiovascolare. Nella

maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composito di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati preliminari dello studio hanno indicato un rapporto di rischio per l'end-point primario di 1,09 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95%: 0,97, 1,22, test a due code $p=0,17$). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi gravi rispetto al placebo per complicanze renali (4,7% versus 3,3%), iperkaliemia (36,9% versus 27,1%), ipotensione (18,4% versus 14,6%) e ictus (2,7% versus 2,0%). L'incremento dell'incidenza di ictus non fatali era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Effetti benefici di Sprimeo sulla mortalità e la morbidità cardiovascolari e sul danno d'organo bersaglio non sono attualmente noti.

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso trattamento attivo, utilizzando elettrocardiografia standard e Holter, non è stato riportato alcun effetto sull'intervallo QT.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la C_{max} dell'85% e l'AUC del 70%. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di Aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

Metabolismo ed eliminazione

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (78%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

Linearità/non-linearità

L'esposizione ad aliskiren aumenta più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della C_{max} . Allo stato stazionario la non-linearità può essere più pronunciata. I meccanismi responsabili della deviazione dalla linearità non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

Caratteristiche dei pazienti

Aliskiren, somministrato una volta al giorno, è un efficace trattamento antipertensivo nei pazienti adulti, indipendentemente da genere, età, indice di massa corporea ed etnia.

L'AUC è maggiore del 50% nei soggetti anziani (> 65 anni) rispetto ai giovani. Sesso, peso ed etnia non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di aliskiren.

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. In seguito a somministrazione di una singola dose, l'AUC e la C_{max} relative di aliskiren allo stato stazionario in soggetti con compromissione della funzione renale sono risultate variabili da 0,8 a 2 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani. Le variazioni osservate non sono comunque correlate alla gravità dell'insufficienza renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Sprimeo nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Sprimeo non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di Sprimeo con gli ARB o gli ACEI è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della C_{max} inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata significativamente modificata nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa. Di conseguenza, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Sprimeo nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il potenziale carcinogeno è stato valutato in uno studio di 2 anni nel ratto ed in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Non è stato riscontrato alcun potenziale carcinogeno. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1.500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Sebbene aliskiren abbia un noto potenziale irritante, i margini di sicurezza ottenuti nell'uomo alla dose di 300 mg nel corso di uno studio su volontari sani sono stati considerati appropriati per valori di 9-11 volte in base alle concentrazioni fecali o di 6 volte in base alle concentrazioni mucosali in confronto alla dose di 250 mg/kg/die nello studio di carcinogenesi nel ratto.

Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi effetto mutageno negli studi di mutagenesi *in vitro* e *in vivo*. Nelle prove sono inclusi tests *in vitro* su cellule di batteri e di mammiferi e valutazioni *in vivo* sul ratto.

Studi di tossicità riproduttiva con aliskiren non hanno fornito alcuna evidenza di tossicità embrio-fetale o teratogenicità a dosi fino a 600 mg/kg/die nel ratto o 100 mg/kg/die nel coniglio. A dosi fino a 250 mg/kg/die nel ratto, la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale non sono stati influenzati. Le dosi nel ratto e nel coniglio determinano un'esposizione sistemica rispettivamente da 1 a 4 e 5 volte superiore a quella ottenuta con la massima dose raccomandata nell'uomo (300 mg).

Studi di *Safety Pharmacology* non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Crospovidone
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Povidone
Silice colloidale anidra
Ipromellosa
Macrogol
Talco
Ferro ossido nero (E 172)
Ferro ossido rosso (E 172)
Titanio diossido (E 171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PA/Alu/PVC – Alu:

Confezioni contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 compresse.

Le confezioni contenenti 84 (3x28), 98 (2x49) o 280 (20x14) compresse sono confezioni multiple.

Blister di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) – Alu:

Confezioni contenenti 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 o 280 compresse.

Le confezioni contenenti 98 (2x49) o 280 (20x14) compresse sono confezioni multiple.

Le confezioni contenenti 56 e 98 (2x49) compresse sono blister divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/407/001-010

EU/1/07/407/021-030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22.08.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rosso chiaro, biconvessa, ovaloide con impresso "IU" su un lato e "NVR" sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di Sprimeo è 150 mg una volta al giorno. Nei pazienti la cui pressione non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata a 300 mg una volta al giorno.

L'effetto antiipertensivo è sostanzialmente presente (85-90%) entro due settimane dall'inizio della terapia con 150 mg una volta al giorno.

Sprimeo può essere somministrato da solo o in associazione ad altri farmaci antipertensivi ad eccezione dell'uso in associazione con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) in pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Sprimeo deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Sprimeo.

Compromissione della funzione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Sprimeo non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). L'uso concomitante di Sprimeo con gli ARB o gli ACEI è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione della funzione epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a severa (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani (oltre 65 anni)

Nei pazienti anziani la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

Bambini e adolescenti (al di sotto di 18 anni)

L'uso di Sprimeo non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Storia di angioedema con aliskiren.

Angioedema ereditario o idiopatico.

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave (classe funzionale III-IV secondo New York Heart Association [NYHA]).

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Sprimeo deve essere interrotta.

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

In soggetti sensibili sono stati riportati ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia, e alterazioni della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta), specialmente se si associano medicinali che agiscono su questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Pertanto il doppio blocco del RAAS mediante la combinazione di aliskiren con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) non è raccomandato.

L'uso di aliskiren in combinazione con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Angioedema

Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi accompagnavano l'uso di altri medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o i bloccanti del recettore dell'angiotensina) (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di angioedema, Sprimeo deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonchè il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

Pazienti sodio e/o volume depleti

In pazienti fortemente sodio e/o volume depleti (ad es. coloro che ricevono elevati dosaggi di diuretici), potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Sprimeo. Questa condizione deve essere corretta prima di iniziare la somministrazione di Sprimeo o il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico.

Compromissione della funzione renale

Negli studi clinici Sprimeo non è stato studiato in pazienti ipertesi con grave compromissione della funzione renale (creatinina sierica $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ o $1,70 \text{ mg/dl}$ nelle donne e $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ o $2,00 \text{ mg/dl}$ negli uomini e/o GFR stimata $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), storia di dialisi, sindrome nefrosica o ipertensione renovascolare. Sprimeo non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela quando aliskiren è somministrato in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. L'uso concomitante di aliskiren con gli ACEI o gli ARB è controindicato nei pazienti con compromissione della funzione renale (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze che agiscono sul RAAS o con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici.

Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Sprimeo in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale, incluso insufficienza renale acuta, quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

Inibitori moderati della P-gp

La somministrazione concomitante di aliskiren 300 mg e di ketoconazolo 200 mg o di verapamil 240 mg ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela quando aliskiren è somministrato con inibitori moderati della P-gp come ketoconazolo o verapamil (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica comprendono acenocumarolo, atenololo, celecoxib, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni.

La somministrazione contemporanea di aliskiren e metformina ($\downarrow 28\%$), amlodipina ($\uparrow 29\%$) o cimetidina ($\uparrow 19\%$) ha prodotto una variazione della $C_{\max}$ o dell'AUC di Sprimeo compresa tra il 20% e il 30%. In caso di somministrazione con atorvastatina, l'AUC e la $C_{\max}$ di Sprimeo allo stato stazionario sono aumentate del 50%. La somministrazione contemporanea di Sprimeo non influisce significativamente sulla farmacocinetica di atorvastatina, metformina o amlodipina. Non è quindi necessario un aggiustamento della dose di Sprimeo o di questi medicinali somministrati contemporaneamente.

La biodisponibilità della digossina e di verapamil può essere leggermente diminuita da Sprimeo.

Nei modelli animali sperimentali, è stato dimostrato che la P-gp svolge un ruolo determinante nella biodisponibilità di aliskiren. Gli induttori della P-gp (erba di San Giovanni, rifampicina) possono pertanto ridurre la biodisponibilità di Sprimeo.

Interazioni con il citocromo P450 (CYP450)

Aliskiren non inibisce gli isoenzimi del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). Aliskiren non induce il CYP3A4. Pertanto non sono da attendersi influenze di aliskiren sull'esposizione sistemica di sostanze che inibiscono, inducono o sono metabolizzate da questi enzimi. Aliskiren è metabolizzato in minima parte dagli enzimi del CYP450. Perciò non sono da attendersi interazioni dovute a inibizione o induzione degli isoenzimi del CYP450. Tuttavia, gli inibitori del CYP3A4 di frequente influenzano anche la P-gp. Di conseguenza ci si può attendere un aumento dell'esposizione ad aliskiren durante la somministrazione contemporanea di inibitori del CYP3A4 che inibiscono anche la P-gp (vedere di seguito le interazioni con la P-gp).

Interazioni con la P-gp

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren. In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero diminuire la biodisponibilità di Sprimeo. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

Inibitori potenti della P-gp

Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la $C_{\max}$ di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte. L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la $C_{\max}$ di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori moderati della P-gp

La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione nei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi

nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

Substrati della P-gp o inibitori deboli

Non si sono osservate interazioni rilevanti con atenololo, digossina, amlodipina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e C_{max} di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%.

Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP)

Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando somministrati in concomitanza (vedere interazioni con succo di pompelmo).

Furosemide

Quando aliskiren è stato somministrato contemporaneamente a furosemide, l'AUC e la C_{max} della furosemide si sono ridotte rispettivamente del 28% e del 49%. Si raccomanda pertanto di controllare gli effetti quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide per evitarne un possibile sottoutilizzo in situazioni cliniche di sovraccarico di volume.

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS)

Come con altre sostanze che agiscono sul RAAS, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di aliskiren con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

Medicinali che alterano i livelli sierici di potassio

L'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Succo di pompelmo

La somministrazione di succo di pompelmo e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della C_{max} di aliskiren. La somministrazione concomitante con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata dal succo di pompelmo nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Sprimeo a causa del rischio di fallimento terapeutico.

Warfarin

L'effetto di Sprimeo sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

Assunzione di cibo

E' stato dimostrato che pasti ad alto contenuto lipidico riducono sostanzialmente l'assorbimento di Sprimeo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Sprimeo non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul RAAS sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale. Come per ogni medicinale che agisce direttamente sul RAAS, Sprimeo non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza o in donne che pianificano una gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). I medici che prescrivono sostanze che agiscono sul RAAS devono avvisare le donne in età fertile sui rischi potenziali di queste sostanze durante la gravidanza. Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Sprimeo deve essere di conseguenza interrotto.

Allattamento

Non è noto se aliskiren venga escreto nel latte umano. Nel ratto è stato osservato che Sprimeo viene escreto nel latte. L'uso non è pertanto raccomandato nelle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve tuttavia considerare che con qualunque terapia antiipertensiva possono occasionalmente verificarsi capogiri o stanchezza. Sprimeo altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di Sprimeo è stata valutata in più di 7.800 pazienti, compresi oltre 2.300 pazienti trattati per oltre 6 mesi e più di 1.200 pazienti trattati per oltre 1 anno. L'incidenza di reazioni avverse non è stata associata con il sesso, l'età, l'indice di massa corporea, la razza o l'etnia. Il trattamento con Sprimeo ha determinato un'incidenza complessiva di reazioni avverse simile al placebo con dosaggi fino a 300 mg. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria ed hanno richiesto solo raramente la sospensione della terapia. La più comune reazione avversa al medicinale è la diarrea.

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono state classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente ed utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1

Patologie del sistema nervoso

Comune: Capogiro

Patologie vascolari

Non comune: Ipotensione

Patologie gastrointestinali

Comune: Diarrea

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Reazioni di ipersensibilità

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Rash, , gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazioni della mucosa orale

Raro: Angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: Artralgia

Patologie renali e urinarie

Non comune: Insufficienza renale acuta, compromissione della funzione renale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Edema periferico

Esami diagnostici

Comune: Iperkaliemia

Raro: Diminuzione di emoglobina, diminuzione di ematocrito

Raro: Aumento della creatinina plasmatica

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificati angioedema e reazioni di ipersensibilità. Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Un numero di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associato alla somministrazione di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACE inibitori o ARBs).

Reazioni di ipersensibilità sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing.

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

Risultati degli esami di laboratorio

Negli studi clinici controllati, variazioni clinicamente rilevanti dei normali parametri di laboratorio sono risultate associate alla somministrazione di Sprimeo con frequenza non comune. Negli studi clinici su pazienti ipertesi Sprimeo non ha avuto effetti clinicamente importanti sul colesterolo totale, sul colesterolo HDL (HDL-C), sui trigliceridi a digiuno, sulla glicemia a digiuno o sull'acido urico.

Emoglobina ed ematocrito: sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altre sostanze che agiscono sul RAAS, come ACEI e ARBs.

Potassio sierico: con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici. L'associazione di aliskiren con gli ARB o gli ACEI è controindicata nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4). Vi sono state anche segnalazioni di edema periferico, di aumento della creatinina plasmatica e di gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazioni della mucosa orale.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. La manifestazione più probabile di un sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren. Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica, si deve iniziare un trattamento di supporto.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa ($< 2\%$ della clearance orale). Pertanto la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della renina, codice ATC: C09XA02

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il sistema renina-angiotensina (RAAS) nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri agenti che inibiscono il RAAS (ACEI e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri agenti antipertensivi. Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

Ipertensione

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di Sprimeo a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. Sprimeo è stato studiato in 1.864 pazienti di età pari o superiore a 65 anni e in 426 pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Gli studi effettuati con Sprimeo in monoterapia hanno dimostrato una riduzione pressoria confrontabile con quella di altre classi di agenti antipertensivi, ACEI e ARB compresi. Confrontato con un diuretico (idroclorotiazide), dopo 12 settimane di trattamento, Sprimeo 300 mg ha ridotto la

pressione sistolica/diastolica di 17,0/12,3 mmHg, rispetto alla riduzione di 14,4/10,5 mmHg che si ha con idroclorotiazide 25 mg.

Sono disponibili studi sulla terapia di associazione di Sprimeo con il diuretico idroclorotiazide, il calcio-antagonista amlodipina e il beta-bloccante atenololo. Queste associazioni sono risultate ben tollerate. Sprimeo ha indotto un effetto di riduzione pressoria additivo quando associato a idroclorotiazide. Nei pazienti che non hanno risposto adeguatamente al dosaggio di 5 mg del calcio-antagonista amlodipina, l'aggiunta di 150 mg di Sprimeo ha prodotto una riduzione pressoria simile a quella ottenuta aumentando la dose di amlodipina a 10 mg, ma ha causato una minore incidenza di edema (2,1% con aliskiren 150 mg/amlodipina 5 mg vs. 11,2% con amlodipina 10 mg).

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani (≥ 65 anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril ai dosaggi prescelti e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi anziani (≥ 65 anni) e molto anziani (30% ≥ 75 anni) aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto rispetto al placebo una riduzione superiore significativa statisticamente della pressione (sistolica e diastolica). Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione pressoria con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani.

Nei pazienti ipertesi obesi che non hanno risposto adeguatamente a idroclorotiazide 25 mg, la terapia di associazione con Sprimeo 300 mg ha prodotto una riduzione pressoria additiva, confrontabile con la terapia di associazione con irbesartan 300 mg o amlodipina 10 mg.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. In pazienti con ipertensione non complicata trattati con Sprimeo in monoterapia è stata osservata non comunemente (0,1%) un'eccessiva ipotensione. Anche in corso di terapia di associazione con altri agenti antipertensivi il riscontro di ipotensione è risultato non comune ($< 1\%$). Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione ischemica del ventricolo sinistro, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, valutate come volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio [in doppio cieco randomizzato](#) controllato verso placebo [in](#) 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e [nefropatia](#) cronica (dimostrata da proteinuria e/o $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) con o senza [malattia](#) cardiovascolare. Nella

maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composito di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati preliminari dello studio hanno indicato un rapporto di rischio per l'end-point primario di 1,09 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95%: 0,97, 1,22, test a due code $p=0,17$). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi gravi rispetto al placebo per complicanze renali (4,7% versus 3,3%), iperkaliemia (36,9% versus 27,1%), ipotensione (18,4% versus 14,6%) e ictus (2,7% versus 2,0%). L'incremento dell'incidenza di ictus non fatali era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Effetti benefici di Sprimeo sulla mortalità e la morbidità cardiovascolari e sul danno d'organo bersaglio non sono attualmente noti.

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso trattamento attivo, utilizzando elettrocardiografia standard e Holter, non è stato riportato alcun effetto sull'intervallo QT.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la C_{max} dell'85% e l'AUC del 70%. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di Aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

Metabolismo ed eliminazione

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (78%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

Linearità/non-linearità

L'esposizione ad aliskiren aumenta più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della C_{max} . Allo stato stazionario la non-linearità può essere più pronunciata. I meccanismi responsabili della deviazione dalla linearità non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

Caratteristiche dei pazienti

Aliskiren, somministrato una volta al giorno, è un efficace trattamento antipertensivo nei pazienti adulti, indipendentemente da genere, età, indice di massa corporea ed etnia.

L'AUC è maggiore del 50% nei soggetti anziani (> 65 anni) rispetto ai giovani. Sesso, peso ed etnia non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di aliskiren.

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. In seguito a somministrazione di una singola dose, l'AUC e la C_{max} relative di aliskiren allo stato stazionario in soggetti con compromissione della funzione renale sono risultate variabili da 0,8 a 2 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani. Le variazioni osservate non sono comunque correlate alla gravità dell'insufficienza renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Sprimeo nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Sprimeo non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). L'uso concomitante di Sprimeo con gli ARB o gli ACEI è controindicato in pazienti con compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della C_{max} inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata significativamente modificata nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa. Di conseguenza, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Sprimeo nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il potenziale carcinogeno è stato valutato in uno studio di 2 anni nel ratto ed in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Non è stato riscontrato alcun potenziale carcinogeno. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1.500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Sebbene aliskiren abbia un noto potenziale irritante, i margini di sicurezza ottenuti nell'uomo alla dose di 300 mg nel corso di uno studio su volontari sani sono stati considerati appropriati per valori di 9-11 volte in base alle concentrazioni fecali o di 6 volte in base alle concentrazioni mucosali in confronto alla dose di 250 mg/kg/die nello studio di carcinogenesi nel ratto.

Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi effetto mutageno negli studi di mutagenesi *in vitro* e *in vivo*. Nelle prove sono inclusi tests *in vitro* su cellule di batteri e di mammiferi e valutazioni *in vivo* sul ratto.

Studi di tossicità riproduttiva con aliskiren non hanno fornito alcuna evidenza di tossicità embrio-fetale o teratogenicità a dosi fino a 600 mg/kg/die nel ratto o 100 mg/kg/die nel coniglio. A dosi fino a 250 mg/kg/die nel ratto, la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale non sono stati influenzati. Le dosi nel ratto e nel coniglio determinano un'esposizione sistemica rispettivamente da 1 a 4 e 5 volte superiore a quella ottenuta con la massima dose raccomandata nell'uomo (300 mg).

Studi di *Safety Pharmacology* non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Crospovidone
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Povidone
Silice colloidale anidra
Ipromellosa
Macrogol
Talco
Ferro ossido nero (E 172)
Ferro ossido rosso (E 172)
Titanio diossido (E 171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PA/Alu/PVC – Alu:

Confezioni contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 compresse.

Le confezioni contenenti 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) o 280 (20x14) compresse sono confezioni multiple.

Blister di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) – Alu:

Confezioni contenenti 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 o 280 compresse.

Le confezioni contenenti 98 (2x49) o 280 (20x14) compresse sono confezioni multiple.

Le confezioni contenenti 56 e 98 (2x49) compresse sono blister divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22.08.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

• B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore.
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali.

• CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente.

• OBBLIGO DI ESEGUIRE MISURE POST-AUTORIZZATIVE

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve eseguire, entro il termine stabilito, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Il titolare deve presentare i risultati ed il rapporto finali della fase di trattamento attivo dello studio ALTITUDE quando disponibili.	31 Luglio 2012
Il titolare deve presentare un Piano di gestione del rischio (RMP) aggiornato che descriva adeguatamente tutte le problematiche di sicurezza, le attività di	Entro un mese dalla

farmacovigilanza e gli interventi programmati al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi.	Decisione della Commissione
--	-----------------------------

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE BLISTER DI PA/ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo 150 mg compresse rivestite con film
Aliskiren

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

7 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/07/407/001	7 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/002	14 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/003	28 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/004	30 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/005	50 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/006	56 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/008	90 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Primeo 150 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE BLISTER DI PCTFE/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo 150 mg compresse rivestite con film
Aliskiren

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/407/021	14 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/022	28 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/023	30 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/024	50 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/025	56 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/026	56 compresse rivestite con film (blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/07/407/027	90 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/028	98 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sprimeo 150 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****BLISTER (CALENDARIO)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo 150 mg compresse rivestite con film
Aliskiren

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)
CONTENENTE BLISTER DI PA/ALU/PVC**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo 150 mg compresse rivestite con film
Aliskiren

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
28 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 3 scatole, contenenti ciascuna 28 compresse.
49 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/407/007	84 compresse rivestite con film (3x28)
EU/1/07/407/009	98 compresse rivestite con film (2x49)
EU/1/07/407/010	280 compresse rivestite con film (20x14)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sprimeo 150 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX) CONTENENTE BLISTER DI PA/ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Primeo 150 mg compresse rivestite con film
Aliskiren

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

84 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 3 scatole, contenenti ciascuna 28 compresse.
98 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.
280 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/07/407/007	84 compresse rivestite con film (3x28)
EU/1/07/407/009	98 compresse rivestite con film (2x49)
EU/1/07/407/010	280 compresse rivestite con film (20x14)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sprimeo 150 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)
CONTENENTE BLISTER DI PCTFE/PVC**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Primeo 150 mg compresse rivestite con film
Aliskiren

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
49 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/407/029	98 compresse rivestite con film (2x49) (blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/07/407/030	280 compresse rivestite con film (20x14)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Primeo 150 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE BLISTER DI PA/ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo 150 mg compresse rivestite con film
Aliskiren

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

280 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
98 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/407/029	98 compresse rivestite con film (2x49) (blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/07/407/030	280 compresse rivestite con film (20x14)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sprimeo 150 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE BLISTER DI PA/ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo 300 mg compresse rivestite con film
Aliskiren

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

7 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/407/011	7 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/012	14 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/013	28 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/014	30 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/015	50 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/016	56 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sprimeo 300 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE BLISTER DI PCTFE/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo 300 mg compresse rivestite con film
Aliskiren

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/407/031	14 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/032	28 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/033	30 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/034	50 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/035	56 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/036	56 compresse rivestite con film (blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/07/407/037	90 compresse rivestite con film
EU/1/07/407/038	98 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sprimeo 300 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****BLISTER (CALENDARIO)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo 300 mg compresse rivestite con film
Aliskiren

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)
CONTENENTE BLISTER DI PA/ALU/PVC**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sprimeo 300 mg compresse rivestite con film
Aliskiren

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
28 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 3 scatole, contenenti ciascuna 28 compresse.
30 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 3 scatole, contenenti ciascuna 30 compresse.
49 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/407/017	84 compresse rivestite con film (3x28)
EU/1/07/407/018	90 compresse rivestite con film (3x30)
EU/1/07/407/019	98 compresse rivestite con film (2x49)
EU/1/07/407/020	280 compresse rivestite con film (20x14)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sprimeo 300 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX) CONTENENTE BLISTER DI PA/ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Primeo 300 mg compresse rivestite con film
Aliskiren

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

84 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 3 scatole, contenenti ciascuna 28 compresse.
90 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 3 scatole, contenenti ciascuna 30 compresse.
98 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.
280 compresse rivestite con film
Confezione multipla da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/407/017	84 compresse rivestite con film (3x28)
EU/1/07/407/018	90 compresse rivestite con film (3x30)
EU/1/07/407/019	98 compresse rivestite con film (2x49)
EU/1/07/407/020	280 compresse rivestite con film (20x14)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sprimeo 300 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)
CONTENENTE BLISTER DI PCTFE/PVC**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Primeo 300 mg compresse rivestite con film
Aliskiren

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
49 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/407/039	98 compresse rivestite con film (2x49) (blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/07/407/040	280 compresse rivestite con film (20x14)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Primeo 300 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE BLISTER DI PA/ALU/PVC****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sprimeo 300 mg compresse rivestite con film
Aliskiren

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

280 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
98 compresse rivestite con film
Confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/407/039	98 compresse rivestite con film (2x49) (blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/07/407/040	280 compresse rivestite con film (20x14)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sprimeo 300 mg

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Sprimeo 150 mg compresse rivestite con film Aliskiren

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Sprimeo e a che cosa serve
2. Prima di prendere Sprimeo
3. Come prendere Sprimeo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sprimeo
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È SPRIMEO E A CHE COSA SERVE

Sprimeo appartiene ad una nuova classe di medicinali chiamati inibitori della renina. Sprimeo aiuta a ridurre la pressione del sangue elevata. Gli inibitori della renina riducono la quantità di angiotensina II prodotta dall'organismo. L'angiotensina II provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione. La riduzione della quantità di angiotensina II consente ai vasi sanguigni di rilassarsi, con riduzione della pressione arteriosa.

Una pressione arteriosa elevata aumenta il carico di lavoro del cuore e delle arterie. Se questa condizione continua per molto tempo, può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può causare ictus, insufficienza cardiaca, attacco cardiaco o insufficienza renale. La riduzione della pressione arteriosa a livelli normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.

2. PRIMA DI PRENDERE SPRIMEO

Non prenda Sprimeo

- se è allergico (ipersensibile) ad aliskiren o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Sprimeo. Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico.
- se ha manifestato le seguenti forme di angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua):
 - angioedema quando prendeva aliskiren.
 - angioedema ereditario.
 - angioedema senza alcuna causa nota.
- durante gli ultimi 6 mesi di gravidanza o se sta allattando, vedere il paragrafo Gravidanza e allattamento.
- se sta prendendo ciclosporina (un medicinale utilizzato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica), itraconazolo (un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine) o chinidina (un medicinale utilizzato per correggere il ritmo cardiaco).

- se ha il diabete mellito o una alterazione della funzione dei reni ed è in trattamento con una delle seguenti classi di medicinali usate per trattare la pressione del sangue alta:
 - un “inibitore dell’enzima di conversione dell’angiotensina” come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
- oppure
 - un “bloccante del recettore dell’angiotensina 2” come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.

Faccia particolare attenzione con Sprimeo

- se sta prendendo un diuretico (un tipo di medicinale che aumenta la quantità di urina prodotta).
- se sta prendendo una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta:
 - un “inibitore dell’enzima di conversione dell’angiotensina” come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
- oppure
 - un “bloccante del recettore dell’angiotensina 2” come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.
- se la funzione dei suoi reni è alterata, il medico valuterà attentamente se Sprimeo è adatto a lei e potrebbe volerla monitorare attentamente.
- se manifesta angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua). Se ciò accade, interrompa l’assunzione di Sprimeo e si rivolga al medico.

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico prima di prendere Sprimeo.

Non è raccomandato l’uso di Sprimeo in bambini e adolescenti.

La dose abituale di Sprimeo per pazienti di 65 anni di età e oltre è di 150 mg.

Assunzione di Sprimeo con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali può essere necessario che il medico modifichi la dose e/o prenda altre precauzioni:

- medicinali che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono i diuretici risparmiatori di potassio e gli integratori di potassio.
- furosemide, un medicinale che appartiene alla classe dei diuretici, usato per aumentare la quantità di urina prodotta.
- una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta:
 - un “inibitore dell’enzima di conversione dell’angiotensina” come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
- oppure
 - un “bloccante del recettore dell’angiotensina 2” come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.
- ketoconazolo, un medicinale usato per trattare infezioni da funghi.
- verapamil, un medicinale utilizzato per ridurre la pressione del sangue, per correggere il ritmo cardiaco o per trattare l’angina pectoris.
- alcuni tipi di antidolorifici noti come farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Assunzione di Sprimeo con cibi e bevande

Deve prendere Sprimeo con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere Sprimeo insieme con succo di pompelmo.

Gravidanza e allattamento

Non prenda Sprimeo se è in stato di gravidanza. E’ importante consultare immediatamente il medico se pensa di essere incinta o se sta pianificando una gravidanza. Se sta assumendo Sprimeo non deve allattare.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Può avvertire sensazione di capogiro e ciò può influenzare la sua capacità di concentrazione. Prima di guidare un veicolo, utilizzare macchinari o svolgere altre attività che richiedono concentrazione, è bene che lei conosca la sua reazione agli effetti di Sprimeo.

3. COME PRENDERE SPRIMEO

Prenda sempre Sprimeo seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni abbastanza normali. Per ottenere i migliori risultati e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal suo medico. Mantenga i suoi appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Normalmente il dosaggio iniziale è una compressa da 150 mg una volta al giorno.

In base alla sua risposta al trattamento il medico potrà prescriverle una dose superiore, pari a una compressa da 300 mg una volta al giorno. Il medico può prescrivere Sprimeo insieme ad altri medicinali usati per trattare la pressione del sangue elevata.

Modo di somministrazione

Si raccomanda di assumere le compresse con un po' d'acqua. Deve prendere Sprimeo con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere Sprimeo insieme con succo di pompelmo.

Se prende più Sprimeo di quanto deve

Se ha inavvertitamente preso troppe compresse di Sprimeo, contatti immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

Se dimentica di prendere Sprimeo

Se dimentica di prendere una dose di Sprimeo, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Tuttavia, se è quasi l'ora della sua dose successiva, può semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Sprimeo può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista. Può aver bisogno di interrompere Sprimeo.

Comuni (riguardano meno di 1 paziente su 10): diarrea, dolore alle articolazioni (artralgia), alti livelli di potassio nel sangue, capogiri.

Non comuni (riguardano meno di 1 paziente su 100): eruzioni cutanee (possono anche essere un segno di reazioni allergiche o di angioedema – vedere effetti indesiderati riportati di seguito dopo “Raro”), problemi renali incluso insufficienza renale acuta (grave diminuzione della quantità di urina), gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi (edema periferico), gravi reazioni cutanee (necrolisi epidermica

tossica e/o reazioni della mucosa orale – arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre), bassa pressione del sangue.

Raro (riguardano meno di 1 paziente su 1.000): reazioni allergiche (ipersensibilità) e angioedema (i cui sintomi possono comprendere difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri), aumento dei livelli di creatinina nel sangue.

5. COME CONSERVARE SPRIMEO

Tenere Sprimeo fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Sprimeo dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Sprimeo

- Il principio attivo è aliskiren (come emifumarato) 150 mg.
- Gli eccipienti sono crosprovidone, ipromellosa, magnesio stearato, macrogol, cellulosa microcristallina, povidone, silice colloidale anidra, talco, titanio diossido (E 171), ferro ossido nero (E 172), ferro ossido rosso (E 172).

Descrizione dell'aspetto di Sprimeo e contenuto della confezione

Sprimeo 150 mg compresse rivestite con film sono compresse rosa chiaro, biconvesse, rotonde, con impresse le lettere "IL" su un lato e "NVR" sull'altro.

Sprimeo è disponibile in confezioni contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 compresse. Le confezioni contenenti 84 (3x28), 98 (2x49) o 280 (20x14) compresse sono confezioni multiple. Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Novartis Pharma Services Inc.

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma

Tel.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.

Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited

Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.

Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2298 3217

Nederland

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS

Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.

Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL

Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy

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

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Sprimeo 300 mg compresse rivestite con film Aliskiren

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Sprimeo e a che cosa serve
2. Prima di prendere Sprimeo
3. Come prendere Sprimeo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sprimeo
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È SPRIMEO E A CHE COSA SERVE

Sprimeo appartiene ad una nuova classe di medicinali chiamati inibitori della renina. Sprimeo aiuta a ridurre la pressione del sangue elevata. Gli inibitori della renina riducono la quantità di angiotensina II prodotta dall'organismo. L'angiotensina II provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione. La riduzione della quantità di angiotensina II consente ai vasi sanguigni di rilassarsi, con riduzione della pressione arteriosa.

Una pressione arteriosa elevata aumenta il carico di lavoro del cuore e delle arterie. Se questa condizione continua per molto tempo, può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può causare ictus, insufficienza cardiaca, attacco cardiaco o insufficienza renale. La riduzione della pressione arteriosa a livelli normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.

2. PRIMA DI PRENDERE SPRIMEO

Non prenda Sprimeo

- se è allergico (ipersensibile) ad aliskiren o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Sprimeo. Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico.
- se ha manifestato le seguenti forme di angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua):
 - angioedema quando prendeva aliskiren.
 - angioedema ereditario.
 - angioedema senza alcuna causa nota.
- durante gli ultimi 6 mesi di gravidanza o se sta allattando, vedere il paragrafo Gravidanza e allattamento.
- se sta prendendo ciclosporina (un medicinale utilizzato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica), itraconazolo (un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine) o chinidina (un medicinale utilizzato per correggere il ritmo cardiaco).

- se ha il diabete mellito o una alterazione della funzione dei reni ed è in trattamento con una delle seguenti classi di medicinali usate per trattare la pressione del sangue alta:
 - un “inibitore dell’enzima di conversione dell’angiotensina” come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
 oppure
 - un “bloccante del recettore dell’angiotensina 2” come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.

Faccia particolare attenzione con Sprimeo

- se sta prendendo un diuretico (un tipo di medicinale che aumenta la quantità di urina prodotta).
- se sta prendendo una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta:
 - un “inibitore dell’enzima di conversione dell’angiotensina” come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
 oppure
 - un “bloccante del recettore dell’angiotensina 2” come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.
- se la funzione dei suoi reni è alterata, il medico valuterà attentamente se Sprimeo è adatto a lei e potrebbe volerla monitorare attentamente.
- se manifesta angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua). Se ciò accade, interrompa l’assunzione di Sprimeo e si rivolga al medico.

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico prima di prendere Sprimeo.

Non è raccomandato l’uso di Sprimeo in bambini e adolescenti.

La dose abituale di Sprimeo per pazienti di 65 anni di età e oltre è di 150 mg.

Assunzione di Sprimeo con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali può essere necessario che il medico modifichi la dose e/o prenda altre precauzioni:

- medicinali che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono i diuretici risparmiatori di potassio e gli integratori di potassio.
- furosemide, un medicinale che appartiene alla classe dei diuretici, usato per aumentare la quantità di urina prodotta.
- una delle seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta:
 - un “inibitore dell’enzima di conversione dell’angiotensina” come enalapril, lisinopril, ramipril ecc.
 oppure
 - un “bloccante del recettore dell’angiotensina 2” come valsartan, telmisartan, irbesartan ecc.
- ketoconazolo, un medicinale usato per trattare infezioni da funghi.
- verapamil, un medicinale utilizzato per ridurre la pressione del sangue, per correggere il ritmo cardiaco o per trattare l’angina pectoris.
- alcuni tipi di antidolorifici noti come farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Assunzione di Sprimeo con cibi e bevande

Deve prendere Sprimeo con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere Sprimeo insieme con succo di pompelmo.

Gravidanza e allattamento

Non prenda Sprimeo se è in stato di gravidanza. E' importante consultare immediatamente il medico se pensa di essere incinta o se sta pianificando una gravidanza. Se sta assumendo Sprimeo non deve allattare.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Può avvertire sensazione di capogiro e ciò può influenzare la sua capacità di concentrazione. Prima di guidare un veicolo, utilizzare macchinari o svolgere altre attività che richiedono concentrazione, è bene che lei conosca la sua reazione agli effetti di Sprimeo.

3. COME PRENDERE SPRIMEO

Prenda sempre Sprimeo seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni abbastanza normali. Per ottenere i migliori risultati e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal suo medico. Mantenga i suoi appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Normalmente il dosaggio iniziale è una compressa da 150 mg una volta al giorno.

In base alla sua risposta al trattamento il medico potrà prescrivere una dose superiore, pari a una compressa da 300 mg una volta al giorno. Il medico può prescrivere Sprimeo insieme ad altri medicinali usati per trattare la pressione del sangue elevata.

Modo di somministrazione

Si raccomanda di assumere le compresse con un po' d'acqua. Deve prendere Sprimeo con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere Sprimeo insieme con succo di pompelmo.

Se prende più Sprimeo di quanto deve

Se ha inavvertitamente preso troppe compresse di Sprimeo, contatti immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

Se dimentica di prendere Sprimeo

Se dimentica di prendere una dose di Sprimeo, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Tuttavia, se è quasi l'ora della sua dose successiva, può semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Sprimeo può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista. Può aver bisogno di interrompere Sprimeo.

Comuni (riguardano meno di 1 paziente su 10): diarrea, dolore alle articolazioni (artralgia), alti livelli di potassio nel sangue, capogiri.

Non comuni (riguardano meno di 1 paziente su 100): eruzioni cutanee (possono anche essere un segno di reazioni allergiche o di angioedema – vedere effetti indesiderati riportati di seguito dopo “Raro”), problemi renali incluso insufficienza renale acuta (grave diminuzione della quantità di urina), gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi (edema periferico), gravi reazioni cutanee (necrosi epidermica tossica e/o reazioni della mucosa orale – arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre), bassa pressione del sangue.

Raro (riguardano meno di 1 paziente su 1.000): reazioni allergiche (ipersensibilità) e angioedema (i cui sintomi possono comprendere difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri), aumento dei livelli di creatinina nel sangue.

5. COME CONSERVARE SPRIMEO

Tenere Sprimeo fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Sprimeo dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul blister. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall’umidità.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Sprimeo

- Il principio attivo è aliskiren (come emifumarato) 300 mg.
- Gli eccipienti sono cros повідone, ipromellosa, magnesio stearato, macrogol, cellulosa microcristallina, повідone, silice colloidale anidra, talco, titanio diossido (E 171), ferro ossido nero (E 172), ferro ossido rosso (E 172).

Descrizione dell’aspetto di Sprimeo e contenuto della confezione

Sprimeo 300 mg compresse rivestite con film sono compresse rosso chiaro, biconvesse, ovaloidi, con impresse le lettere “IU” su un lato e “NVR” sull’altro.

Sprimeo è disponibile in confezioni contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 compresse. Le confezioni contenenti 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) o 280 (20x14) compresse sono confezioni multiple. Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma GmbH

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tél/Tel: +49 911 273 0

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tel: +370 5 269 16 50

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato