

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo 150 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Lyserosa, bikonveks, rund tablett, merket med "IL" på en side og "NVR" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dose Primeo er 150 mg én gang daglig. Hos pasienter hvor blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert kan dosen økes til 300 mg én gang daglig.

Den antihypertensive effekten er til stede i betydelig grad innen to uker (85-90 %) etter behandlingsstart med 150 mg én gang daglig.

Primeo kan brukes alene eller sammen med andre antihypertensiva med unntak av bruk i kombinasjon med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Primeo bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Primeo bør ikke tas sammen med grapefruktjuice.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Primeo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av Primeo og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter (over 65 år)

Anbefalt startdose for aliskiren hos eldre pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

Pediatriske pasienter (under 18 år)

Primeo er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.

Arvelig eller idiopatisk angioødem.

Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).

Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-gp, og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt (New York Heart Association [NYHA] funksjonell klasse III-IV).

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør Primeobehandlingen avbrytes.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og endret nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt dersom det brukes en kombinasjon av legemidler som kan påvirke dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved å kombinere en angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer eller med en angiotensin II-reseptorantagonist (AII-reseptorantagonist) er derfor ikke anbefalt.

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Angioødem

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet har angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av angioødem bør Primeo seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme hos pasienter med kraftig væske- og/eller saltmangel (f.eks. de som får høye doser diuretika) etter behandlingsstart med Sprimeo. Denne tilstanden bør korrigeres før administrering av Sprimeo, eventuelt bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåking.

Nedsatt nyrefunksjon

Sprimeo har ikke blitt undersøkt i kliniske studier hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinner og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos menn og/eller estimert GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertensjon. Sprimeo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet, bør det utvises forsiktighet når aliskiren gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemia (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Etter markedsføring er det sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter.

Nyrearteriastenose

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Sprimeo hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriastenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteriastenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

Moderate P-gp-hemmere

Samtidig bruk av 300 mg aliskiren og 200 mg ketokonazol eller 240 mg verapamil medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med moderate P-gp-hemmere som ketokonazol eller verapamil (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydroklortiazid. Ingen interaksjoner har blitt identifisert.

Samtidig administrering av aliskiren med enten metformin ($\downarrow 28 \%$), amlodipin ($\uparrow 29 \%$) eller cimetidin ($\uparrow 19 \%$) ga mellom 20 % og 30 % endring i C_{max} eller AUC for Sprimeo. Ved samtidig administrering med atorvastatin økte AUC og C_{max} ved steady-state for Sprimeo med 50 %. Samtidig administrering av Sprimeo hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, metformin eller amlodipin. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av Sprimeo eller disse legemidlene når de gis samtidig.

Biotilgjengeligheten av digoksin og verapamil kan reduseres noe med Sprimeo.

Hos forsøksdyr er det vist at P-gp er avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av Sprimeo. Indusere av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av Sprimeo.

CYP450-interaksjoner

Aliskiren hemmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren induserer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke at aliskiren påvirker systemisk eksponering av substanser som hemmer, induserer eller metaboliseres av disse enzymene. Aliskiren metaboliseres minimalt av cytokrom P450-enzymene. Det forventes derfor ikke interaksjoner som følge av hemming eller indusering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hemmere påvirker imidlertid ofte også P-gp. Økt eksponering for aliskiren ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere som også hemmer P-gp kan derfor forventes (se P-glykoprotein-interaksjoner nedenfor).

P-glykoprotein-interaksjoner

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet knyttet til intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle. Rifampicin, som er en induktor av P-gp, reduserte biotilgjengeligheten av aliskiren med ca. 50 % i en klinisk studie. Andre induktorer av P-gp (Johannesurt) kan redusere biotilgjengeligheten av Sprimeo. Til tross for at dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-nivå vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

Potente P-gp-hemmere

En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 and 600 mg) øker $C_{\max}$ for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og $C_{\max}$ for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske frivillige. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Moderate P-gp-hemmere

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen doubles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

P-gp-substrater eller svake hemmere

Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) økte AUC for aliskiren (300 mg) ved "steady-state" og $C_{\max}$ med 50 %.

Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere

Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med grapefruktjuice).

Furosemid

Når aliskiren og furosemid ble gitt samtidig ble AUC og $C_{\max}$ for furosemid redusert med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at effektene monitoreres når furosemidbehandlingen innledes og justeres for å unngå mulig redusert effekt i kliniske tilfeller med væskeoverskudd.

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs)

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. Videre kan samtidig bruk av aliskiren og NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av aliskiren og et NSAID påkrever dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

Legemidler som påvirker nivået av serumkalium

Samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin), kan medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk av et middel som påvirker nivået av serumkalium er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Grapefruktjuice

Inntak av grapefruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og C_{max} for aliskiren. Samtidig inntak med aliskiren 150 mg resulterte i 61 % reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak med aliskiren 300 mg resulterte i 38 % reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at grapefruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Primeo tas sammen med grapefruktjuice.

Warfarin

Effekten av Primeo på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

Matinntak

Måltider med høyt fettinnhold har vist seg å redusere absorpsjonen av Primeo betydelig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Primeo var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på RAAS har blitt assosiert med alvorlige misdannelser av fosteret og neonatal død. I likhet med ethvert legemiddel som virker direkte på RAAS skal ikke Primeo brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3). Helsepersonell som forskriver legemidler som virker på RAAS skal informere fertile kvinner om den potensielle risikoen ved bruk av disse legemidlene under graviditet. Primeo bør seponeres dersom graviditet oppdages under behandlingen.

Amming

Det er ukjent hvorvidt aliskiren utskilles i human morsmelk. Primeo ble utskilt i melk hos diende rotter. Bruk hos kvinner som ammer er derfor ikke anbefalt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner må det imidlertid tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre leilighetsvis ved inntak av antihypertensiva. Primeo har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten til Primeo har blitt undersøkt hos flere enn 7800 pasienter, deriblant flere enn 2300 som ble behandlet i mer enn 6 måneder, og flere enn 1200 som ble behandlet i mer enn 1 år. Forekomsten av bivirkninger viste ingen sammenheng med kjønn, alder, kroppsmasseindeks, rase eller etnisk

tilhørighet. Behandling med Sprimeo ved doser opp til 300 mg medførte en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende som for placebo. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående, og seponering har kun vært nødvendig i sjeldne tilfeller. Den vanligste bivirkningen er diaré.

Bivirkningene (Tabell 1) er rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først. Følgende frekvensinndeling er benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1

Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Svimmelhet
Karsykdommer	
Mindre vanlige:	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Diaré
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Hypersensitivitetsreaksjoner
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Utslett, alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og reaksjoner i orale slimhinner
Sjeldne:	Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	Artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	Akutt nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Perifert ødem
Undersøkelser	
Vanlige:	Hyperkalemi
Sjeldne:	Nedsatt hemoglobin, nedsatt hematokritt
Sjeldne:	Økt kreatinin i blodet

Angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner har forekommet ved behandling med aliskiren. I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller angiotensinreseptorantagonister).

Hypersensitivitetsreaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring.

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en overfølsomhetsreaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) bør pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

Laboratoriefunn

I forbindelse med bruk av Sprimeo i kontrollerte, kliniske studier ble det registrert mindre vanlige tilfeller av klinisk relevante endringer i standard laboratorieparametre. I kliniske studier på hypertensive pasienter hadde Sprimeo ingen klinisk signifikant effekt på total kolesterol, "high density lipoprotein"-kolesterol (HDL-C), fastende triglyserider, fastende glukose eller urinsyre.

Hemoglobin og hematokrit: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokrit (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen p.g.a. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på renin-angiotensinsystemet, slik som ACE-hemmere og angiotensinreseptorantagonister.

Serumkalium: Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4). Det har også blitt rapportert om perifert ødem, økt kreatininnivå i blodet og alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og reaksjoner i orale slimhinner.

4.9 Overdosering

Det er kun begrensede data tilgjengelig vedrørende overdosering hos mennesker. Det mest sannsynlige tegn på overdose er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten til aliskiren. Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer bør støttende tiltak iverksettes.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (< 2 % av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksposering for aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Reninhemmer, ATC-kode: C09XA02

Aliskiren er en oral, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren PRA hos hypertensive pasienter med ca. 50 til 80 %. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av ulik effekt på PRA er foreløpig ikke kjent.

Hypertensjon

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av Sprimeo én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med en gjennomsnittlig "peak/through" ratio for diastolisk blodtrykk på opp til 98 % for 300 mg dosen. 85 til 90 % av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den

blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling, og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Sprimeo har blitt undersøkt hos 1864 pasienter fra 65 år og eldre, og hos 426 pasienter fra 75 år og eldre.

Studier med Sprimeo monoterapi har vist blodtrykkssenkende effekter som er sammenlignbare med andre klasser antihypertensiva, inkl. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister. Ved sammenligning med et diuretikum (hydroklortiazid - HCTZ) reduserte Sprimeo 300 mg det systoliske/diastoliske blodtrykket med 17,0/12,3 mmHg etter 12 uker, sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor Sprimeo har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid, kalsiumkanalblokkeren amlodipin og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene ble godt tolerert. Sprimeo hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når den ble gitt i tillegg til hydroklortiazid. Hos pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på 5 mg av kalsiumantagonisten amlodipin, hadde tilleggsbehandling med Sprimeo 150 mg en blodtrykkssenkende effekt som tilsvarte en økning i amlodipin-dosen til 10 mg, men med en lavere forekomst av ødemer (2,1 % med aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg versus 11,2 % med amlodipin 10 mg).

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter (≥ 65 år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarte (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2 % vs. 4,4 %). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6 % vs. 5,0 %).

I studie over 8 uker hos 754 eldre pasienter (≥ 65 år) med hypertensjon og enda eldre pasienter (30% ≥ 75 år) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter.

Hos overvektige, hypertensive pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på HCTZ 25 mg, ga tilleggsbehandling med Sprimeo 300 mg en ytterligere blodtrykksreduksjon som var sammenlignbar med tilleggsbehandling med irbesartan 300 mg eller amlodipin 10 mg.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Uttalt hypotensjon var mindre vanlig (0,1 %) hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som fikk behandling med Sprimeo alene. Hypotensjon var også mindre vanlig (< 1 %) ved kombinasjonsbehandling med andre antihypertensiva. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn på "rebound" effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ble det ikke påvist endringer i ventrikulær remodellering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren i tillegg til vanlig behandling, sammenlignet med placebo.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirengruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebogruppen.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller GFR < 60 ml/min/1,73 m²) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære- og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. Preliminære resultater fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,09 til fordel for placebo (95 % konfidensintervall: 0,97, 1,22, 2-sidet p=0,17). I tillegg ble det sett en økt forekomst av alvorlige bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo for nyrekomplikasjoner (4,7 % versus 3,3 %), hyperkalemi (36,9 % versus 27,1 %), hypotensjon (18,4 % versus 14,6 %) og slag (2,7 % versus 2,0 %). Den økte forekomsten av ikke-fatale slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det er per i dag ukjent hvorvidt Sprimeo har en gunstig effekt på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet samt målorganskade.

Elektrofysiologi i hjertet

Det ble ikke rapportert om effekt på QT-intervall i en randomisert, dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrollert studie ved bruk av standard og Holter elektrokardiografi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3 %. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer C_{max} med 85 % og AUC med 70 %. Steady-state plasmakonsentrasjon nås innen 5-7 dager etter administrering en gang daglig. Steady-state nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51 %) og uavhengig av konsentrasjonen.

Metabolisme og eliminering

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (78 %). Ca. 1,4 % av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6 % av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposeringen for aliskiren økte mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkeltdoser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og C_{max} på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Denne ikke-lineariteten kan være mer uttalt ved steady-state. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra linearitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonsetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

Pasientkarakteristika

Aliskiren er et effektivt antihypertensivum til behandling én gang daglig, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

AUC er 50 % høyere hos eldre (> 65 år) enn hos yngre personer. Kjønn, vekt og etnisk tilhørighet har ingen klinisk relevant betydning for farmakokinetikken til aliskiren.

Farmakokinetikken til aliskiren ble undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad. Relativ AUC og $C_{\max}$ for aliskiren hos individer med nedsatt nyrefunksjon var fra 0,8 til 2 ganger nivået hos friske individer etter administrering av en enkeltdose og ved steady-state. De observerte endringene korrelerte imidlertid ikke med alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering av den innledende dosen Sprimeo er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Sprimeo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av Sprimeo og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av $C_{\max}$, opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESRD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken til aliskiren ble ikke signifikant påvirket hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er derfor ikke nødvendig hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogent potensiale ble undersøkt i en 2-årig studie hos rotter og en 6-måneders studie hos transgene mus. Det ble ikke avdekket noe karsinogent potensiale. Funn av et adenom i kolon og et adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Selv om det er kjent at aliskiren har et irritasjonspotensiale ble sikkerhetsmarginene ved dosen 300 mg (i en studie på friske frivillige) vurdert å være tilstrekkelige. Marginene var 9-11 ganger basert på fekal konsentrasjon, eller 6 ganger basert på konsentrasjon i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karsinogenisitsstudien hos rotter.

Aliskiren hadde ikke mutagent potensiale i *in vitro* og *in vivo* mutagenisitsstudier. Undersøkelsene inkluderte *in vitro*-studier på bakterier og mammalske celler og *in vivo* studier hos rotter.

Reproduksjonstoksiske studier med aliskiren avdekket ingen tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenisitet ved doser på opp til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Doser på opp til 250 mg/kg/dag påvirket ikke fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter. Dosene gitt til rotter og kaniner ga en systemisk eksponering som var henholdsvis 1 til 4 og 5 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker (300 mg).

Sikkerhetsfarmakologiske studier avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Krysspovidon
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon
Silika, kolloidal vannfri

Hypromellose
Makrogol
Talkum
Jernoksid, svart (E 172)
Jernoksid, rød (E 172)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PA/Alu/PVC – Alu blisterpakninger:

Pakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter.

Pakninger inneholdende 84 (3x28), 98 (2x49) or 280 (20x14) tabletter er multipakninger.

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Pakninger inneholdende 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 eller 280 tabletter.

Pakninger inneholdende 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger.

Pakninger inneholdende 56 og 98 (2x49) tabletter er perforerte endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/001-010

EU/1/07/407/021-030

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

22.08.2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo 300 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Lyserød, bikonveks, oval tablett, merket med "IU" på en side og "NVR" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dose Primeo er 150 mg én gang daglig. Hos pasienter hvor blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert kan dosen økes til 300 mg én gang daglig.

Den antihypertensive effekten er til stede i betydelig grad innen to uker (85-90 %) etter behandlingsstart med 150 mg én gang daglig.

Primeo kan brukes alene eller sammen med andre antihypertensiva med unntak av bruk i kombinasjon med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Primeo bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Primeo bør ikke tas sammen med grapefruktjuice.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Primeo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av Primeo og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter (over 65 år)

Anbefalt startdose for aliskiren hos eldre pasienter er 150 mg. Hos majoriteten av eldre pasienter er det ikke observert ytterligere senkning av blodtrykk av klinisk betydning ved økning av dosen til 300 mg.

Pediatriske pasienter (under 18 år)

Primeo er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.

Arvelig eller idiopatisk angioødem.

Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).

Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin og itraconazol, to svært potente hemmere av P-gp, og andre potente P-gp-hemmere (f.eks. kinidin), er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av aliskiren og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt (New York Heart Association [NYHA] funksjonell klasse III-IV).

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør Primeobehandlingen avbrytes.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og endret nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt dersom det brukes en kombinasjon av legemidler som kan påvirke dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet ved å kombinere en angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer eller med en angiotensin II-reseptorantagonist (AII-reseptorantagonist) er derfor ikke anbefalt.

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Angioødem

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet har angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren.

Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (angiotensinkonverterende enzym hemmere eller angiotensinreseptorantagonister) (se pkt. 4.8).

Pasienter som tidligere har opplevd angioødem kan ha høyere risiko for å oppleve angioødem under behandlingen med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Det bør derfor utvises forsiktighet når aliskiren forskrives til pasienter som tidligere har opplevd angioødem, og slike pasienter bør kontrolleres nøye i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Ved forekomst av angioødem bør Primeo seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å opprettholde åpne luftveier.

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme hos pasienter med kraftig væske- og/eller saltmangel (f.eks. de som får høye doser diuretika) etter behandlingsstart med Sprimeo. Denne tilstanden bør korrigeres før administrering av Sprimeo, eventuelt bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåking.

Nedsatt nyrefunksjon

Sprimeo har ikke blitt undersøkt i kliniske studier hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinner og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos menn og/eller estimert GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertensjon. Sprimeo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet, bør det utvises forsiktighet når aliskiren gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemia (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom, diabetes mellitus eller nyresykdom. Samtidig bruk av aliskiren og ACE-hemmere eller AII-reseptorantagonister er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Etter markedsføring er det sett økning i serumkalium ved bruk av aliskiren og denne kan forverres av samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter.

Nyrearteri stenose

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Sprimeo hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteri stenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteri stenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

Moderate P-gp-hemmere

Samtidig bruk av 300 mg aliskiren og 200 mg ketokonazol eller 240 mg verapamil medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med moderate P-gp-hemmere som ketokonazol eller verapamil (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, og hydroklortiazid. Ingen interaksjoner har blitt identifisert.

Samtidig administrering av aliskiren med enten metformin ($\downarrow 28 \%$), amlodipin ($\uparrow 29 \%$) eller cimetidin ($\uparrow 19 \%$) ga mellom 20 % og 30 % endring i C_{max} eller AUC for Sprimeo. Ved samtidig administrering med atorvastatin økte AUC og C_{max} ved steady-state for Sprimeo med 50 %. Samtidig administrering av Sprimeo hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, metformin eller amlodipin. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av Sprimeo eller disse legemidlene når de gis samtidig.

Biotilgjengeligheten av digoksin og verapamil kan reduseres noe med Sprimeo.

Hos forsøksdyr er det vist at P-gp er avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av Sprimeo. Indusere av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av Sprimeo.

CYP450-interaksjoner

Aliskiren hemmer ikke CYP450-isoenzymene (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke at aliskiren påvirker systemisk eksponering av substanser som hemmer, inducerer eller metaboliseres av disse enzymene. Aliskiren metaboliseres minimalt av cytokrom P450-enzymene. Det forventes derfor ikke interaksjoner som følge av hemming eller induksjon av CYP450-isoenzymene. CYP3A4-hemmere påvirker imidlertid ofte også P-gp. Økt eksponering for aliskiren ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere som også hemmer P-gp kan derfor forventes (se P-glykoprotein-interaksjoner nedenfor).

P-glykoprotein-interaksjoner

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet knyttet til intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle. Rifampicin, som er en induktor av P-gp, reduserte biotilgjengeligheten av aliskiren med ca. 50 % i en klinisk studie. Andre induktorer av P-gp (Johannesurt) kan redusere biotilgjengeligheten av Sprimeo. Til tross for at dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-nivå vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

Potente P-gp-hemmere

En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 and 600 mg) øker C_{max} for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Itrakonazol (100 mg) øker AUC og C_{max} for aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 og 5,8 ganger hos friske frivillige. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Moderate P-gp-hemmere

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en økning i AUC for aliskiren på henholdsvis 76 % eller 97 %. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol eller verapamil forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom aliskirendosen doubles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hemmere (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

P-gp-substrater eller svake hemmere

Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) økte AUC for aliskiren (300 mg) ved "steady-state" og C_{max} med 50 %.

Organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)-hemmere

Prekliniske studier indikerer at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Det er derfor en mulighet for interaksjon mellom OATP-hemmere og aliskiren når disse gis samtidig (se interaksjon med grapefruktjuice).

Furosemid

Når aliskiren og furosemid ble gitt samtidig ble AUC og C_{max} for furosemid redusert med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at effektene monitoreres når furosemidbehandlingen innledes og justeres for å unngå mulig redusert effekt i kliniske tilfeller med væskeoverskudd.

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs)

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. Videre kan samtidig bruk av aliskiren og NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av aliskiren og et NSAID påkrever dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

Legemidler som påvirker nivået av serumkalium

Samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS, av NSAIDs eller midler som øker nivået av serumkalium (f.eks. kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, heparin), kan medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig av et middel som påvirker nivået av serumkalium bruk er nødvendig. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Grapefruktjuice

Inntak av grapefruktjuice sammen med aliskiren resulterte i en reduksjon av AUC og C_{max} for aliskiren. Samtidig inntak med aliskiren 150 mg resulterte i 61 % reduksjon av aliskiren AUC, og samtidig inntak med aliskiren 300 mg resulterte i 38 % reduksjon av aliskiren AUC. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis at grapefruktjuice hemmer organisk anion-transporterende polypeptidmediert opptak av aliskiren i fordøyelseskanalen. Grunnet risiko for behandlingssvikt bør derfor ikke Primeo tas sammen med grapefruktjuice.

Warfarin

Effekten av Primeo på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

Matinntak

Måltider med høyt fettinnhold har vist seg å redusere absorpsjonen av Primeo betydelig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Primeo var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på RAAS har blitt assosiert med alvorlige misdannelser av fosteret og neonatal død. I likhet med ethvert legemiddel som virker direkte på RAAS skal ikke Primeo brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3). Helsepersonell som forskriver legemidler som virker på RAAS skal informere fertile kvinner om den potensielle risikoen ved bruk av disse legemidlene under graviditet. Primeo bør seponeres dersom graviditet oppdages under behandlingen.

Amming

Det er ukjent hvorvidt aliskiren utskilles i human morsmelk. Primeo ble utskilt i melk hos diende rotter. Bruk hos kvinner som ammer er derfor ikke anbefalt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner må det imidlertid tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre leilighetsvis ved inntak av antihypertensiva. Primeo har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten til Primeo har blitt undersøkt hos flere enn 7800 pasienter, deriblant flere enn 2300 som ble behandlet i mer enn 6 måneder, og flere enn 1200 som ble behandlet i mer enn 1 år. Forekomsten av bivirkninger viste ingen sammenheng med kjønn, alder, kroppsmasseindeks, rase eller etnisk

tilhørighet. Behandling med Sprimeo ved doser opp til 300 mg medførte en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende som for placebo. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående, og seponering har kun vært nødvendig i sjeldne tilfeller. Den vanligste bivirkningen er diaré.

Bivirkningene (Tabell 1) er rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først. Følgende frekvensinndeling er benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1

Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Svimmelhet
Karsykdommer	
Mindre vanlige:	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Diaré
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Hypersensitivitetsreaksjoner
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Utslett, alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og reaksjoner i orale slimhinner
Sjeldne:	Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	Artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	Akutt nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Perifert ødem
Undersøkelser	
Vanlige:	Hyperkalemi
Sjeldne:	Nedsatt hemoglobin, nedsatt hematokritt
Sjeldne:	Økt kreatinin i blodet

Angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner har forekommet ved behandling med aliskiren. I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem og hypersensitivitetsreaksjoner sjelden ved behandling med aliskiren, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller sammenligningspreparater.

Det er også rapportert tilfeller av angioødem eller symptomer som tyder på angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) etter markedsføring. Flere av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem eller symptomer som tydet på angioødem, som i enkelte tilfeller oppstod etter bruk av andre legemidler som kan forårsake angioødem, inkludert RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller angiotensinreseptorantagonister).

Hypersensitivitetsreaksjoner har også blitt rapportert etter markedsføring.

Dersom det oppstår symptomer som indikerer en overfølsomhetsreaksjon/angioødem (spesielt åndenød, problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet) bør pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Artralgi er rapportert etter markedsføring. I noen tilfeller har dette oppstått i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon.

Laboratoriefunn

I forbindelse med bruk av Sprimeo i kontrollerte, kliniske studier ble det registrert mindre vanlige tilfeller av klinisk relevante endringer i standard laboratorieparametre. I kliniske studier på hypertensive pasienter hadde Sprimeo ingen klinisk signifikant effekt på total kolesterol, "high density lipoprotein"-kolesterol (HDL-C), fastende triglyserider, fastende glukose eller urinsyre.

Hemoglobin og hematokrit: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokrit (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen p.g.a. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på renin-angiotensinsystemet, slik som ACE-hemmere og angiotensinreseptorantagonister.

Serumkalium: Økning i serumkalium er sett ved bruk av aliskiren og denne kan forverres ved samtidig bruk av andre midler som påvirker RAAS eller av NSAIDs. Dersom samtidig administrering vurderes som nødvendig, bør det, i samsvar med standard medisinsk praksis, utføres periodisk måling av nyrefunksjon, inkludert serumelektrolytter. Bruk av aliskiren i kombinasjon med AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4). Det har også blitt rapportert om perifert ødem, økt kreatininnivå i blodet og alvorlige hudbivirkninger (SCARs), inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og reaksjoner i orale slimhinner.

4.9 Overdosering

Det er kun begrensede data tilgjengelig vedrørende overdosering hos mennesker. Det mest sannsynlige tegn på overdose er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten til aliskiren. Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer bør støttende tiltak iverksettes.

I en studie utført hos dialysepasienter med terminal nyresykdom (ESRD), var clearance av aliskiren ved dialyse lav (< 2 % av oral clearance). Dermed er ikke dialyse tilstrekkelig til behandling av overeksposering for aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Reninhemmer, ATC-kode: C09XA02

Aliskiren er en oral, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAAS (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren PRA hos hypertensive pasienter med ca. 50 til 80 %. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av ulik effekt på PRA er foreløpig ikke kjent.

Hypertensjon

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av Sprimeo én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med en gjennomsnittlig "peak/through" ratio for diastolisk blodtrykk på opp til 98 % for 300 mg dosen. 85 til 90 % av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling, og var uavhengig av alder,

kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Sprimeo har blitt undersøkt hos 1864 pasienter fra 65 år og eldre, og hos 426 pasienter fra 75 år og eldre.

Studier med Sprimeo monoterapi har vist blodtrykkssenkende effekter som er sammenlignbare med andre klasser antihypertensiva, inkl. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister. Ved sammenligning med et diuretikum (hydroklortiazid - HCTZ) reduserte Sprimeo 300 mg det systoliske/diastoliske blodtrykket med 17,0/12,3 mmHg etter 12 uker, sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor Sprimeo har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid, kalsiumkanalblokkeren amlodipin, og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene ble godt tolerert. Sprimeo hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når den ble gitt i tillegg til hydroklortiazid. Hos pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på 5 mg av kalsiumantagonisten amlodipin, hadde tilleggsbehandling med Sprimeo 150 mg en blodtrykkssenkende effekt som tilsvarer en økning i amlodipin-dosen til 10 mg, men med en lavere forekomst av ødemer (2,1 % med aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg versus 11,2 % med amlodipin 10 mg).

Effekt og sikkerhet ved aliskirenbasert behandling ble sammenlignet med ramiprilbasert behandling i en 9 måneder lang "non-inferiority" studie hos 901 eldre pasienter (≥ 65 år) med essensiell systolisk hypertensjon. Det ble gitt 150 mg eller 300 mg aliskiren per dag eller 5 mg eller 10 mg ramipril per dag i 36 uker, og valgfri tilleggsbehandling med hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uke 12, og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uke 22. I løpet av 12-ukersperioden senket aliskiren monoterapi systolisk/diastolisk blodtrykk med 14,0/5,1 mmHg, sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril, i samsvar med at aliskiren tilsvarer (non-inferior) ramipril ved de valgte dosene. Forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk var statistisk signifikant. Tolerabiliteten var sammenlignbar i de to behandlingsarmene, men hoste var imidlertid hyppigere rapportert i ramiprilgruppen enn i aliskirengruppen (14,2 % vs. 4,4 %). Diaré oppstod hyppigere i aliskirengruppen enn i ramiprilgruppen (6,6 % vs. 5,0 %).

I studie over 8 uker hos 754 eldre pasienter (≥ 65 år) med hypertensjon og enda eldre pasienter (30% ≥ 75 år) viste aliskiren gitt i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større reduksjon i blodtrykk (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Ingen ytterligere blodtrykkssenkning ble påvist med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre dosene ble godt tolerert i begge gruppene av eldre pasienter.

Hos overvektige, hypertensive pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på HCTZ 25 mg, ga tilleggsbehandling med Sprimeo 300 mg en ytterligere blodtrykksreduksjon som var sammenlignbar med tilleggsbehandling med irbesartan 300 mg eller amlodipin 10 mg.

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Uttalt hypotensjon var mindre vanlig (0,1 %) hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som fikk behandling med Sprimeo alene. Hypotensjon var også mindre vanlig (< 1 %) ved kombinasjonsbehandling med andre antihypertensiva. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn på "rebound" effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 36 uker lang studie med 820 pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon ble det ikke påvist endringer i ventrikulær remodelering, vurdert ved venstre ventrikkels endesystoliske volum, ved bruk av aliskiren i tillegg til vanlig behandling, sammenlignet med placebo.

Samlet forekomst av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, gjentakende hjerteinfarkt, slag og gjenopplivning ved plutselig død var tilsvarende i aliskirengruppen som i placebogruppen. Det var imidlertid signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon hos pasientene som fikk aliskiren sammenlignet med placebogruppen.

Aliskiren ble evaluert med tanke på kardiovaskulær- og/eller nyre-gevinst i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med 8606 pasienter med type-2-diabetes mellitus og

kronisk nyresykdom (vist ved proteinuri og/eller $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) med eller uten kardiovaskulær sykdom. Hos de fleste pasientene var arterielt blodtrykk godt kontrollert ved baseline. Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulære- og nyrekomplikasjoner.

I denne studien ble 300 mg aliskiren sammenlignet med placebo når det ble gitt sammen med standardbehandling som inkluderte enten en angiotensinkonverterende enzymhemmer eller en angiotensinreseptorantagonist. Studien ble avsluttet tidlig fordi det var lite sannsynlig at pasientene hadde fordel av aliskiren. Preliminære resultater fra studien indikerte en hazard ratio for det primære endepunktet på 1,09 til fordel for placebo (95 % konfidensintervall: 0,97, 1,22, 2-sidet $p=0,17$). I tillegg ble det sett en økt forekomst av alvorlige bivirkninger med aliskiren sammenlignet med placebo for nyrekomplikasjoner (4,7 % versus 3,3 %), hyperkalemi (36,9 % versus 27,1 %), hypotensjon (18,4 % versus 14,6 %) og slag (2,7 % versus 2,0 %). Den økte forekomsten av ikke-fatale slag var større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det er per i dag ukjent hvorvidt Sprimeo har en gunstig effekt på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet samt målorganskade.

Elektrofysiologi i hjertet

Det ble ikke rapportert om effekt på QT-intervall i en randomisert, dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrollert studie ved bruk av standard og Holter elektrokardiografi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3 %. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer $C_{\max}$ med 85 % og AUC med 70 %. Steady-state plasmakonsentrasjon nås innen 5-7 dager etter administrering en gang daglig. Steady-state nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51 %) og uavhengig av konsentrasjonen.

Metabolisme og eliminering

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (78 %). Ca. 1,4 % av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6 % av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposeringen for aliskiren økte mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkeltdoser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og $C_{\max}$ på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Denne ikke-lineariteten kan være mer uttalt ved steady-state. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra linearitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonsstedet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

Pasientkarakteristika

Aliskiren er et effektivt antihypertensivum til behandling én gang daglig, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

AUC er 50 % høyere hos eldre (> 65 år) enn hos yngre personer. Kjønn, vekt og etnisk tilhørighet har ingen klinisk relevant betydning for farmakokinetikken til aliskiren.

Farmakokinetikken til aliskiren ble undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad. Relativ AUC og $C_{\max}$ for aliskiren hos individer med nedsatt nyrefunksjon var fra 0,8 til 2 ganger nivået hos friske individer etter administrering av en enkeltdose og ved steady-state. De observerte

endringene korrelerte imidlertid ikke med alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering av den innledende dosen Sprimeo er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Sprimeo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Samtidig bruk av Sprimeo og AII-reseptorantagonister eller ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3).

Farmakokinetikken av aliskiren ble vurdert hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom. Administrasjon av én enkel oral dose på 300 mg aliskiren medførte svært små endringer i farmakokinetikken av aliskiren (mindre enn 1,2-ganger endring av C_{max}, opptil en 1,6-ganger økning i AUC) sammenlignet med tilsvarende friske personer. Tidspunkt for hemodialyse endret ikke farmakokinetikken av aliskiren hos ESRD-pasienter signifikant. Dosejustering anses ikke som påkrevet dersom administrasjon av aliskiren hos ESRD-pasienter under hemodialyse vurderes som nødvendig. Bruk av aliskiren er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken til aliskiren ble ikke signifikant påvirket hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er derfor ikke nødvendig hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogent potensiale ble undersøkt i en 2-årig studie hos rotter og en 6-måneders studie hos transgene mus. Det ble ikke avdekket noe karsinogent potensiale. Funn av et adenom i kolon og et adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Selv om det er kjent at aliskiren har et irritasjonspotensiale ble sikkerhetsmarginene ved dosen 300 mg (i en studie på friske frivillige) vurdert å være tilstrekkelige. Marginene var 9-11 ganger basert på fekal konsentrasjon, eller 6 ganger basert på konsentrasjon i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karsinogenisitetsstudien hos rotter.

Aliskiren hadde ikke mutagent potensiale i *in vitro* og *in vivo* mutagenisitetsstudier. Undersøkelsene inkluderte *in vitro*-studier på bakterier og mårmske celler og *in vivo* studier hos rotter.

Reproduksjonstoksiske studier med aliskiren avdekket ingen tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenisitet ved doser på opp til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Doser på opp til 250 mg/kg/dag påvirket ikke fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter. Dosene gitt til rotter og kaniner ga en systemisk eksponering som var henholdsvis 1 til 4 og 5 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker (300 mg).

Sikkerhetsfarmakologiske studier avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Krysspovidon
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon
Silika, kolloidal vannfri
Hypromellose
Makrogol
Talkum

Jernoksid, svart (E 172)
Jernoksid, rød (E 172)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PA/Alu/PVC – Alu blisterpakninger:

Pakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter.

Pakninger inneholdende 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger.

PVC/polyklortrifluoretylen (PCTFE) – Alu blisterpakninger:

Pakninger inneholdende 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 eller 280 tabletter.

Pakninger inneholdende 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger.

Pakninger inneholdende 56 og 98 (2x49) tabletter er perforerte endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/011-020

EU/1/07/407/031-040

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

22.08.2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG II

- A. TILBIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJØNER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at legemiddelovervåkningssystemet, presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i legemiddelovervåkingsplanen, i henhold til godkjent RMP, presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av Det vitenskapelige komiteen for legemidler til human bruk (CHMP).

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal den oppdaterte RMP sendes inn på samme tidspunkt som den neste periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (Periodic Safety Update Report, PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkingsplanen eller risiko-minimeringsaktiviteter.
- innen 60 dager etter at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

• **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

• **FORPLIKTELSE TIL Å UTFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn de endelige resultatene og studierapporten fra den aktive behandlingsfasen fra ALTITUDE-studien når dette er tilgjengelig.	31. juli 2012
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn oppdatert <u>risikohåndteringsplan (RMP) som tilstrekkelig beskriver alle sikkerhetsbekymringer, legemiddelovervåkingsaktiviteter og tiltak utformet for å identifisere, karakterisere, forebygge eller redusere risiko.</u>	Innen en måned fra kommisjonsvedtak foreligger

•

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENHETSPAKNING INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC
BLISTERPAKNINGER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Primeo 150 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/001	7 film-coated tablets
EU/1/07/407/002	14 film-coated tablets
EU/1/07/407/003	28 film-coated tablets
EU/1/07/407/004	30 film-coated tablets
EU/1/07/407/005	50 film-coated tablets
EU/1/07/407/006	56 film-coated tablets
EU/1/07/407/008	90 film-coated tablets

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sprimeo 150 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENHETSPAKNING INNEHOLDENDE PCTFE/PVC
BLISTERPAKNINGER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Primeo 150 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/021	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/407/022	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/407/023	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/407/024	50 filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/407/025	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/407/026	56 filmdrasjerte tabletter (perforert endose blisterpakning)
EU/1/07/407/027	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/407/028	98 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Primeo 150 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

BLISTER (KALENDERPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo 150 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo 150 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
28 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 28 tabletter.
49 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/007	84 film-coated tablets (3x28)
EU/1/07/407/009	98 film-coated tablets (2x49)
EU/1/07/407/010	280 film-coated tablets (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sprimeo 150 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo 150 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 28 tabletter.
98 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.
280 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/07/407/007	84 film-coated tablets (3x28)
EU/1/07/407/009	98 film-coated tablets (2x49)
EU/1/07/407/010	280 film-coated tablets (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Sprimeo 150 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PCTFE/PVC BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo 150 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
49 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

98 filmdrasjerte tabletter (2x49) (perforert endose blisterpakning)
280 filmdrasjerte tabletter (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sprimeo 150 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PCTFE/PVC BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo 150 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

280 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
98 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

98 filmdrasjerte tabletter (2x49) (perforert endose blisterpakning)
280 filmdrasjerte tabletter (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sprimeo 150 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENHETSPAKNING INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC
BLISTERPAKNINGER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Primeo 300 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/07/407/011	7 film-coated tablets
EU/1/07/407/012	14 film-coated tablets
EU/1/07/407/013	28 film-coated tablets
EU/1/07/407/014	30 film-coated tablets
EU/1/07/407/015	50 film-coated tablets
EU/1/07/407/016	56 film-coated tablets

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Sprimeo 300 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENHETSPAKNING INNEHOLDENDE PCTFE/PVC
BLISTERPAKNINGER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Primeo 300 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/031	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/407/032	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/407/033	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/407/034	50 filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/407/035	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/407/036	56 filmdrasjerte tabletter (perforert endose blisterpakning)
EU/1/07/407/037	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/407/038	98 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sprimeo 300 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

BLISTER (KALENDERPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo 300 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo 300 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
28 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 28 tabletter.
30 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 30 tabletter.
49 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget for bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/017	84 film-coated tablets (3x28)
EU/1/07/407/018	90 film-coated tablets (3x30)
EU/1/07/407/019	98 film-coated tablets (2x49)
EU/1/07/407/020	280 film-coated tablets (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sprimeo 300 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PA/ALU/PVC BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo 300 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 28 tabletter.
90 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 30 tabletter.
98 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.
280 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget for bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/017	84 film-coated tablets (3x28)
EU/1/07/407/018	90 film-coated tablets (3x30)
EU/1/07/407/019	98 film-coated tablets (2x49)
EU/1/07/407/020	280 film-coated tablets (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sprimeo 300 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PCTFE/PVC BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo 300 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
49 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/039

98 filmdrasjerte tabletter (2x49) (perforert endose blisterpakning)

EU/1/07/407/040

280 filmdrasjerte tabletter (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sprimeo 300 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)
INNEHOLDENDE PCTFE/PVC BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primeo 300 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

280 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
98 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/407/039

98 filmdrasjerte tabletter (2x49) (perforert endose blisterpakning)

EU/1/07/407/040

280 filmdrasjerte tabletter (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sprimeo 300 mg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Primeo 150 mg filmdrasjerte tabletter Aliskiren

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Primeo er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Primeo
3. Hvordan du bruker Primeo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Primeo
6. Ytterligere informasjon

1. HVA PRIMEO ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Primeo tilhører en ny legemiddelklasse som kalles reninhemmere. Primeo hjelper til med å senke høyt blodtrykk. Reninhemmere reduserer mengden angiotensin II som produseres av kroppen. Angiotensin II gjør at blodkarene trekker seg sammen, slik at blodtrykket øker. Når mengden angiotensin II reduseres, slapper blodårene av, og blodtrykket senkes.

Høyt blodtrykk øker arbeidsbelastningen på hjertet og blodkarene. Dersom dette pågår over lengre tid, kan blodkarene i hjernen, hjertet og nyrene skades, noe som kan føre til slag, hjertesvikt, hjerteinfarkt eller nyresvikt. Ved å senke blodtrykket til normalt nivå reduseres risikoen for å utvikle disse sykdommene.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER PRIMEO

Bruk ikke Primeo

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor aliskiren eller et av de andre innholdsstoffene i Primeo. Rådfør deg med lege dersom du tror du kan være allergisk.
 - hvis du har opplevd følgende former for angioødem (åndenød eller problemer med å svelge eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge):
 - angioødem ved bruk av aliskiren.
 - arvelig angioødem.
 - angioødem uten kjent årsak.-
- de siste 6 månedene av en graviditet, eller dersom du ammer, se avsnitt om ”Graviditet og amming”.
- hvis du bruker ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller ved andre tilstander, for eksempel reumatoid artritt eller atopisk dermatitt), itrakonazol (et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner) eller kinidin (et legemiddel brukt for å behandle uregelmessig hjerterytme).
 - hvis du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon og du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - * en ”angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer” som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.

eller

- * en "angiotensin 2-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.

Vis forsiktighet ved bruk av Sprimeo

- hvis du bruker diuretika (en type legemiddel, også kjent som vanndrivende tabletter, som øker urinproduksjonen).
 - hvis du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
- en "angiotensin 2-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
 - hvis du har nedsatt nyrefunksjon vil legen din nøye vurdere om Sprimeo er egnet for deg og vil kanskje igangsette tettere oppfølging av deg..
 - hvis du opplever angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge). Dersom dette oppstår, skal du slutte å bruke Sprimeo og kontakte legen din.

Informér legen din før du bruker Sprimeo dersom noe av dette gjelder for deg.

Bruk av Sprimeo hos barn og ungdom anbefales ikke.

Den vanlige dosen Sprimeo for pasienter i alderen 65 år og eldre er 150 mg..

Bruk av andre legemidler sammen med Sprimeo

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Legen din kan være nødt til å endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler dersom du bruker et av de følgende legemidlene:

- legemidler som øker mengden av kalium i blodet ditt. Disse inkluderer kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd.
 - furosemid, et legemiddel av typen som kalles diuretika, eller vanndrivende tabletter, som brukes til å øke urinproduksjonen.
 - en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
- en "angiotensin 2-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
 - ketokonazol, et legemiddel som brukes til å behandle soppinfeksjoner.
 - verapamil, et legemiddel som brukes for å senke høyt blodtrykk, behandle uregelmessig hjerterytme eller angina pectoris.
 - enkelte typer smertestillende som kalles ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Inntak av Sprimeo sammen med mat og drikke

Du bør ta Sprimeo én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta Sprimeo sammen med grapefruktjuice.

Graviditet og amming

Du må ikke ta Sprimeo hvis du er gravid. Det er viktig at du snakker med legen din umiddelbart dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du må ikke amme mens du tar Sprimeo.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg svimmel, og det kan påvirke konsentrasjonsevnen din. Før du kjører, bruker maskiner eller utfører andre oppmerksomhetskrevende aktiviteter må du være sikker på at du vet hvordan du reagerer på effekten av Primeo.

3. HVORDAN DU BRUKER PRIMEO

Bruk alltid Primeo slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg helt normale. Det er viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Den vanlige startdosen er en tablett på 150 mg én gang daglig.

Avhengig av hvordan du responderer på behandlingen kan det hende legen vil forskrive en høyere dose, en tablett på 300 mg én gang daglig. Legen kan forskrive Primeo sammen med andre legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk.

Administrasjonsmåte

Det anbefales at du tar tablettene sammen med litt vann. Du bør ta Primeo én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta Primeo sammen med grapefruktjuice.

Dersom du tar for mye av Primeo

Dersom du ved et uhell har tatt for mange Primeo-tabletter må du oppsøke lege umiddelbart. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

Dersom du har glemt å ta Primeo

Dersom du glemmer å ta en dose Primeo skal du ta den så snart du husker det, og deretter ta neste dose til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen skal du derimot ta den neste tablett til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Primeo forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du må kanskje slutte med Primeo.

Vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 10 pasienter): Diaré, leddsmerter (artralgi), høyt nivå av kalium i blodet, svimmelhet.

Mindre vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 100 pasienter): Hudutslett (dette kan også være et tegn på allergiske reaksjoner eller angioødem – se "Sjeldne" bivirkninger nedenfor), nyreproblemer, inkludert akutt nyresvikt (kraftig nedsatt urinproduksjon), hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem), alvorlige hudreaksjoner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller reaksjoner i munnslimhinnen – rødfarget hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber), lavt blodtrykk.

Sjeldne (forekommer hos færre enn 1 av 1000 pasienter): Allergiske reaksjoner (hypersensitivitet) og angioødem (hvis symptomer kan være åndenød eller problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet), økt nivå av kreatinin i blodet.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER PRIMEO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Primeo etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Primeo

- * Virkestoff er aliskiren (som hemifumarat) 150 mg.
- * Andre innholdsstoffer er krysspovidon, hypromellose, magnesiumstearat, makrogol, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon, kolloidal vannfri silika, talkum, titandioksid (E 171), svart jernoksid (E 172), rød jernoksid (E 172).

Hvordan Primeo ser ut og innholdet i pakningen

Primeo 150 mg filmdrasjerte tabletter er lyserosa, bikonvekse, runde tabletter merket med "IL" på en side og "NVR" på den andre siden.

Primeo er tilgjengelig i pakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. Pakninger inneholdende 84 (3x28), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være tilgjengelige i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Norge

Novartis Norge AS

Tel: +49 911 273 0

Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 375 4888

España

Novartis Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 93 306 42 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.

Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.

Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL

Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited

Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.

Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Primeo 300 mg filmdrasjerte tabletter Aliskiren

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- * Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- * Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- * Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- * Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Primeo er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Primeo
3. Hvordan du bruker Primeo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Primeo
6. Ytterligere informasjon

1. HVA PRIMEO ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Primeo tilhører en ny legemiddelklasse som kalles reninhemmere. Primeo hjelper til med å senke høyt blodtrykk. Reninhemmere reduserer mengden angiotensin II som produseres av kroppen. Angiotensin II gjør at blodkarene trekker seg sammen, slik at blodtrykket øker. Når mengden angiotensin II reduseres, slapper blodårene av, og blodtrykket senkes.

Høyt blodtrykk øker arbeidsbelastningen på hjertet og blodkarene. Dersom dette pågår over lengre tid, kan blodkarene i hjernen, hjertet og nyrene skades, noe som kan føre til slag, hjertesvikt, hjerteinfarkt eller nyresvikt. Ved å senke blodtrykket til normalt nivå reduseres risikoen for å utvikle disse sykdommene.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER PRIMEO

Bruk ikke Primeo

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor aliskiren eller et av de andre innholdsstoffene i Primeo. Rådfør deg med lege dersom du tror du kan være allergisk.
- hvis du har opplevd følgende former for angioødem (åndenød eller problemer med å svelge eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge):
 - * angioødem ved bruk av aliskiren.
 - * arvelig angioødem.
 - * angioødem uten kjent årsak.
- de siste 6 månedene av en graviditet, eller dersom du ammer, se avsnitt om "Graviditet og amming".
- hvis du bruker ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller ved andre tilstander, for eksempel reumatoid artritt eller atopisk dermatitt), itraconazol (et legemiddel som brukes for å behandle soppinfeksjoner) eller kinidin (et legemiddel brukt for å behandle uregelmessig hjerterytme).
- hvis du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon og du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - * en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.

eller

- * en "angiotensin 2-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.

Vis forsiktighet ved bruk av Sprimeo

- hvis du bruker diuretika (en type legemiddel, også kjent som vanndrivende tabletter, som øker urinproduksjonen).
 - hvis du får behandling med en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
- en "angiotensin 2-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
 - hvis du har nedsatt nyrefunksjon nyrefunksjon vil legen din nøye vurdere om Sprimeo er egnet for deg og vil kanskje igangsette tettere oppfølging av deg..
 - hvis du opplever angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge). Dersom dette oppstår, skal du slutte å bruke Sprimeo og kontakte legen din.

Informér legen din før du bruker Sprimeo dersom noe av dette gjelder for deg.

Bruk av Sprimeo hos barn og ungdom anbefales ikke.

Den vanlige dosen Sprimeo for pasienter i alderen 65 år og eldre er 150 mg.

Bruk av andre legemidler sammen med Sprimeo

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Legen din kan være nødt til å endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler dersom du bruker et av de følgende legemidlene:

- legemidler som øker mengden av kalium i blodet ditt. Disse inkluderer kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd.
 - furosemid, et legemiddel av typen som kalles diuretika, eller vanndrivende tabletter, som brukes til å øke urinproduksjonen.
 - en av de følgende legemiddelgruppene som brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - en "angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer" som f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril o.l.
- eller
- en "angiotensin 2-reseptorblokker" som f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan o.l.
 - ketokonazol, et legemiddel som brukes til å behandle soppinfeksjoner.
 - verapamil, et legemiddel som brukes for å senke høyt blodtrykk, behandle uregelmessig hjerterytme eller angina pectoris.
 - enkelte typer smertestillende som kalles ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Inntak av Sprimeo sammen med mat og drikke

Du bør ta Sprimeo én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta Sprimeo sammen med grapefruktjuice.

Graviditet og amming

Du må ikke ta Sprimeo hvis du er gravid. Det er viktig at du snakker med legen din umiddelbart dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du må ikke amme mens du tar Sprimeo.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg svimmel, og det kan påvirke konsentrasjonsevnen din. Før du kjører, bruker maskiner eller utfører andre oppmerksomhetskrevende aktiviteter må du være sikker på at du vet hvordan du reagerer på effekten av Sprimeo.

3. HVORDAN DU BRUKER SPRIMEO

Bruk alltid Sprimeo slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg helt normale. Det er viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Den vanlige startdosen er en tablett på 150 mg én gang daglig.

Avhengig av hvordan du responderer på behandlingen kan det hende legen vil forskrive en høyere dose, en tablett på 300 mg én gang daglig. Legen kan forskrive Sprimeo sammen med andre legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk.

Administrasjonsmåte

Det anbefales at du tar tablettene sammen med litt vann. Du bør ta Sprimeo én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta Sprimeo sammen med grapefruktjuice.

Dersom du tar for mye av Sprimeo

Dersom du ved et uhell har tatt for mange Sprimeo-tabletter må du oppsøke lege umiddelbart. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

Dersom du har glemt å ta Sprimeo

Dersom du glemmer å ta en dose Sprimeo skal du ta den så snart du husker det, og deretter ta neste dose til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen skal du derimot ta den neste tablett til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Sprimeo forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du må kanskje slutte med Sprimeo.

Vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 10 pasienter): Diaré, leddsmerter (artralgi) , høyt nivå av kalium i blodet, svimmelhet.

Mindre vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 100 pasienter): Hudutslett (dette kan også være et tegn på allergiske reaksjoner eller angioødem – se ”Sjeldne” bivirkninger nedenfor), nyreproblemer, inkludert akutt nyresvikt (kraftig nedsatt urinproduksjon), hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem), alvorlige hudreaksjoner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller reaksjoner i munnslimhinnen – rødfarget hud, blemmer på leppene, øyne eller munn, hudavskalling, feber) , lavt blodtrykk.

Sjeldne (forekommer hos færre enn 1 av 1000 pasienter): Allergiske reaksjoner (hypersensitivitet) og angioødem (hvis symptomer kan være åndenød eller problemer med å svelge, utslett, kløe, elveblest eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge, svimmelhet), økt nivå av kreatinin i blodet.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER SPRIMEO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Primeo etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Primeo

- * Virkestoff er aliskiren 300 mg (som hemifumarat).
- * Andre innholdsstoffer er krysspovidon, hypromellose, magnesiumstearat, makrogol, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon, kolloidal vannfri silika, talkum, titandioksid (E 171), svart jernoksid (E 172), rød jernoksid (E 172).

Hvordan Primeo ser ut og innholdet i pakningen

Primeo 300 mg filmdrasjerte tabletter er lyserøde, bikonvekse, ovale tabletter merket med "IU" på en side og "NVR" på den andre siden.

Primeo er tilgjengelig i pakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. Pakninger inneholdende 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være tilgjengelige i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Norge

Novartis Norge AS

Tel: +49 911 273 0

Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>