

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enviage 150 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet

Lys pink, udadbuget, rund tablet, præget med "IL" på den ene side og "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis af Enviage er 150 mg én gang dagligt. Hos patienter med utilstrækkeligt kontrolleret blodtryk kan dosis øges til 300 mg én gang dagligt.

Den antihypertensive effekt er til stede i betydelig grad inden for to uger (85-90 %) efter initiering af behandling med 150 mg en gang dagligt.

Enviage kan anvendes alene eller kombineres med andre antihypertensiva (se pkt 4.4 og 5.1).

Enviage bør tages med et let måltid mad én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Grapefrugt juice må ikke tages sammen med Enviage.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med mildt til stærkt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med mildt til stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre patienter (over 65 år)

Der kræves ingen justering af initialdosen for ældre patienter.

Pædiatriske patienter (under 18 år)

Enviage bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.

2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).

Brug af aliskiren sammen med ciclosporin, en yderst potent P-gp-hæmmer, og andre potente P-gp-hæmmere (quinidin, verapamil) er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter, som anvender andre lægemidler der hæmmer renin-angiotensin systemet (RAS), og/eller har nedsat nyrefunktion og/eller diabetes mellitus har en øget risiko for hyperkalæmi under behandling med aliskiren.

Aliskiren bør anvendes med forsigtighed til patienter med svær hjertesvigt (New York Heart Association [NYHA] klasse III-IV).

I tilfælde af alvorlig og vedvarende diarré bør behandling med Enviage stoppes.

Angioødem

Som ved andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, er angioødem blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren. Hvis angioødem opstår, skal Enviage seponeres med det samme, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende resolution af tegn og symptomer indtræffer. Hvis tunge, glottis og svælg er påvirket, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at sikre patientens luftveje.

Patienter med natrium- og/eller væskemangel

Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter med markant væske- og/eller natriummangel (f.eks. patienter, som får høje doser af diuretika) efter initiering af behandling med Enviage. Denne tilstand bør korrigeres før administration af Enviage, eller behandlingen skal indledes under nøje medicinsk overvågning.

Nedsat nyrefunktion

Enviage er ikke undersøgt i kliniske studier med hypertensive patienter, der har svært nedsat nyrefunktion (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinder og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos mænd og/eller estimeret glomerulær filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min.}$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertension. På grund af de manglende sikkerhedsoplysninger for Enviage skal der udvises forsigtighed overfor patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, skal der udvises forsigtighed, når aliskiren gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion som hypovolæmi (f.eks. pga. blodtab, alvorlig og vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse eller nyrelidelse. Akut nyresvigt, som var reversibel ved seponering af behandlingen, er rapporteret efter markedsføring hos risikopatienter, som fik aliskiren. Hvis der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Nyrearteri stenose

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Enviage til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteri stenose eller brug af Enviage til patienter med stenose i en enkelt nyre. Der er dog, ligesom for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteri stenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt, skal behandlingen afbrydes.

Moderate P-gp-hæmmere

Samtidig administration af aliskiren 300 mg og ketoconazol 200 mg resulterede i en 76 % stigning i aliskirens AUC, men P-gp-hæmmere som ketoconazol kan forventes at øge vævskoncentrationerne mere end plasmakoncentrationerne. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med moderate P-gp-hæmmere som ketoconazol (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Enviage har ingen kendte klinisk relevante interaktioner med lægemidler, som typisk bruges til behandling af hypertension eller diabetes.

Stoffer, som er undersøgt i kliniske farmakokinetiske studier inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, ramipril og hydrochlortiazid. Der er ikke identificeret nogen interaktioner.

Samtidig administration af aliskiren med enten valsartan ($\downarrow$ 28 %), metformin ($\downarrow$ 28 %), amlodipin ($\uparrow$ 29 %) eller cimetidin ($\uparrow$ 19 %) resulterede i en ændring af $C_{\max}$ eller AUC for Enviage på mellem 20 % og 30 %. Ved samtidig administration med atorvastatin steg AUC og $C_{\max}$ for Enviage ved steady state med 50 %. Samtidig administration af Enviage havde ingen signifikant indvirkning på atorvastatins, valsartans, metformins eller amlodipins farmakokinetik. Dosisjustering for Enviage eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.

Biotilgængeligheden af digoxin kan blive lettere nedsat af Enviage.

Foreløbige data tyder på at irbesartan kan nedsætte AUC og $C_{\max}$ for Enviage.

I forsøgsdyr er det blevet vist at P-gp har stor indflydelse på Enviages biotilgængelighed. Inducere af P-gp (prikbladet perikum, rifampicin) kan derfor nedsætte biotilgængeligheden af Enviage.

Interaktioner med CYP450

Aliskiren hæmmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke, at aliskiren påvirker den systemiske eksponering af stoffer, som hæmmer, inducerer eller metaboliseres af disse enzymer. Aliskiren metaboliseres minimalt af cytokrom P450-enzymet. Derfor forventes der ingen interaktioner på grund af hæmning eller induktion af CYP450 isoenzymer er dermed ikke forventet. CYP3A4-hæmmere påvirker dog ofte også P-gp. Øget aliskiren-eksponering ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere, som også hæmmer P-gp, kan derfor forventes (se også P-glycoprotein interaktioner herunder).

Interaktioner med P-glycoprotein

I prækliniske forsøg er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste effluxsystem involveret i aliskirens intestinale absorption og galdeudskillelse. Induktorer af P-gp (perikum, rifampicin) kan muligvis derfor nedsætte Enviages biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer vævsoptaget for et stort udvalg af substrater, og P-gp kan øge koncentrationsforholdet mellem væv og plasma. Derfor kan P-gp-induktorer øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for interaktioner med lægemidler ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af denne transportørs hæmningsgrad.

P-gp-substrater eller svage hæmmere

Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og $C_{\max}$ for aliskiren øget med 50 % ved steady state.

Moderate P-gp-hæmmere

Administration af ketoconazol (200 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i en 80 % stigning af plasmaniveauerne for aliskiren (AUC og $C_{\max}$). Prækliniske forsøg tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den

biliære udskillelse. Aliskirens ændringer af plasmaniveauerne ved tilstedeværelse af ketoconazol forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolererede i kontrollerede kliniske forsøg. Alligevel forventes det, at P-gp-hæmmere øger vævskoncentrationerne mere end plasmakoncentrationerne. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen ketoconazol eller andre moderate P-gp-hæmmere (itraconazol, clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

Potente P-gp-hæmmere

Et interaktionsforsøg med raske frivillige personer, hvor dosis blev administreret en gang, har vist, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger $C_{\max}$ af aliskiren 75 mg cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for de højere doser af aliskiren. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Furosemid

Når aliskiren blev administreret sammen med furosemid, faldt AUC og $C_{\max}$ for furosemid med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at monitorere virkningen ved initiering og justering af furosemidbehandling for at undgå potentiel underudnyttelse i kliniske situationer med volumen-overload.

Non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)

Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. Hos visse patienter med påvirket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan samtidig administration af aliskiren og NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktionen, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Kombination af aliskiren og NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Kalium og kaliumbesparende diuretika

Baseret på erfaringer med andre stoffer, som påvirker renin-angiotensin-systemet kan samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre stoffer, som kan øge koncentrationen af kalium i serum (f.eks. heparin), føre til øget serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig medicinering betragtes som nødvendig.

Grapefrugt juice

På grund af manglende data om mulig interaktion mellem grapefrugt juice og aliskiren kan denne interaktion ikke udelukkes. Grapefrugt juice må ikke tages sammen med Enviage.

Warfarin

Effekten af Enviage på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

Fødeindtag

Måltider med højt fedtindhold reducerer absorptionen af Enviage betragteligt.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af hos gravide kvinder. Enviage var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på RAS, associeres med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte. Enviage bør, som andre præparater, der virker direkte på RAS, ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten (se pkt. 4.3) eller hos kvinder, som planlægger at blive gravide. Enviage er kontraindiceret under 2. og 3. trimester af graviditeten. Læger, som ordinerer præparater, der virker på RAS, bør rådgive kvinder i den fertile alder om den potentielle risiko ved disse stoffer under graviditet. Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Enviage seponeres som konsekvens heraf.

Amning

Det vides ikke, om aliskiren udskilles i human modermælk. Enviage udskilles i mælken hos diegivende rotter. Det anbefales derfor ikke til kvinder der ammer.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøjer eller betjener maskiner, skal man være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed under hvilken som helst antihypertensiv behandling. Enviage har en ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Enviage er evalueret med henblik på sikkerhed hos mere end 7.800 patienter, herunder over 2.300, som var i behandling i mere end 6 måneder, og mere end 1.200, som var i behandling i over 1 år. Incidensen af bivirkninger viste ingen forbindelse med køn, alder, BMI, race eller etnicitet. Behandling med Enviage udviste en samlet incidens af bivirkninger svarende til placebo for behandling med op til 300 mg. Bivirkningerne var generelt milde og forbigående og det har kun sjældent været nødvendigt at seponere behandlingen. Den mest almindelige bivirkning er diarré.

For patienter, der blev behandlet med placebo (0,6 %) svarede incidensen af hoste til incidensen for patienter, der blev behandlet med Enviage (0,9 %).

Bivirkningerne (tabel 1) er ordnet i frekvensgrupper med den mest almindelige først og ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), inklusive enkeltstående rapporter. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1

Mave-tarmkanalen	
Almindelig:	Diarré
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig:	Udslæt
Sjælden:	Angioødem

Angioødem er forekommet under behandling med Enviage. I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem sjældent under behandling med Enviage, og havde sammenlignelig hyppighed med placebo eller hydrochlorthiazid. Tilfælde af angioødem er også rapporteret efter markedsføring (frekvens ikke kendt). I tilfælde af tegn tydende på en allergisk reaktion (særligt besvær med vejrtrækning eller synkning, hævelse i ansigtet, ekstremiteterne, øjne, læber og/eller tunge), bør patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Laboratoriefund

I kontrollerede kliniske forsøg blev klinisk relevante ændringer i standardlaboratorieparametre i få tilfælde associeret med administration af Enviage. I kliniske studier af hypertensive patienter havde Enviage ingen klinisk signifikant virkning på total kolesterol, HDL-kolesterol, fastende triglycerider, fastende glukose eller urinsyre.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også med andre stoffer, som virker på renin-angiotensin-systemet, f.eks. ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister.

Serumkalium: Stigningerne i serumkalium var minimale og ikke hyppige hos patienter med essentiel hypertension, som blev behandlet med Enviage alene (0,9 % kontra 0,6 % med placebo). I et studie, hvor Enviage blev anvendt sammen med en ACE-hæmmer i en diabetisk population, var stigningerne i serumkalium dog mere hyppige (5,5 %). Derfor er rutinemæssig monitorering af elektrolytter og nyrefunktion som ved andre stoffer, der virker på RAS-systemet, indiceret i patienter med diabetes mellitus, nyresygdom eller hjertesvigt.

Efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Der er begrænsede data til rådighed vedrørende overdosering hos mennesker. De mest sandsynlige manifestationer af overdosering vil være hypotension relateret til aliskirens antihypertensive virkning. Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension, bør der iværksættes støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Reninhæmmer, ATC-kode: C09XA02

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent og selektiv direkte hæmmer af humant renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAS-systemets aktiveringspunkt og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre stoffer, som hæmmer RAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister (ARB)) forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive stoffer. Den kliniske betydning af forskellene i effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hypertension

Hos hypertensive patienter gav administration af Enviage en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlige virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300-mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksnænkende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksnedsættende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Enviage er undersøgt i 1.864 patienter i alderen 65 år eller derover og i 426 patienter i alderen 75 år eller derover.

Undersøgelser af Enviage-monoterapi har vist en blodtryksnænkende effekt, som er sammenlignelig med andre klasser af antihypertensiva, herunder ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister. Sammenlignet med et diuretikum (hydrochlorthiazid – HCTZ) sænkede Enviage 300 mg det systoliske/diastoliske blodtryk med 17,0/12,3 mmHg sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg efter 12 ugers behandling. Hos hypertensive patienter med diabetes var monoterapi med Enviage både sikker og effektiv.

Der er undersøgelser af kombinationsbehandling tilgængelige hvor Enviage er kombineret med diuretikaet hydrochlorthiazid, ACE-hæmmeren ramipril, calciumkanal-blokkeren amlodipin og angiotensinreceptor-antagonisten valsartan og betablokeren atenolol. Disse kombinationer var veltolereret. Enviage inducerede en additiv blodtryksnænkende virkning ved kombination med hydrochlorthiazid og ramipril. Hos patienter, som ikke responderede tilstrækkeligt på 5 mg af calciumantagonisten amlodipin, havde kombinationen med Enviage 150 mg en blodtryksnænkende

virkning, som svarede til den opnåede virkning ved at amlodipindosen blev øget til 10 mg, men med en lavere incidens af ødem (aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg 2,1 % kontra amlodipin 10 mg 11,2 %). Enviage i kombination med angiotensinreceptor-antagonisten valsartan viste en additiv blodtrykssænkende effekt i et studie specifikt designet til at undersøge effekten af kombinationsterapien.

Hos adipøse patienter med utilstrækkelig respons på HCTZ 25 mg gav tillægsbehandling med Enviage 300 mg en yderligere blodtryksnedsættende effekt, som var sammenlignelig med tillægsbehandling af irbesartan 300 mg eller amlodipin 10 mg. Hos hypertensive patienter med diabetes gav Enviage en additiv blodtryksreduktion, når det blev kombineret med ramipril, mens kombination af Enviage og ramipril havde en lavere incidens af hoste (1,8 %) end ramipril (4,7 %).

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Kraftig hypotension var usædvanlig (0,1 %) hos patienter med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med Enviage alene. Hypotension var også usædvanlig (< 1 %) under kombinationsbehandling med andre antihypertensiva. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basisniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 3-måneders studie med 302 patienter med let stabilt hjertesvigt, som alle var i standardbehandling for stabilt hjertesvigt blev tillæg af Enviage 150 mg godt tolereret. Type B natriuretisk peptid (BNP)-niveauet blev nedsat med 25 % i Enviage-armen sammenlignet med placebo. Den kliniske signifikans af denne reduktion er dog ikke kendt.

I et 6 måneders studie med 599 hypertensionspatienter med type 2 diabetes mellitus og nefropati, der alle fik 100 mg losartan sammen med optimal antihypertensiv standardbehandling, opnåede ved tillæg af Enviage 300 mg en 20 % reduktion i forhold til placebo i urin-albumin-kreatininforholdet (UACR), dvs. fra 58 mg/mmol til 46 mg/mmol. Andelen af patienter, som fik UACR reduceret med mindst 50% fra baseline ved forsøgets slutning var henholdsvis 24,7 % for Enviage og 12,5 % for placebo. Den kliniske relevans af en reduktion i UACR er ikke fastslået uden en samtidig effekt på blodtrykket. Enviage påvirkede ikke serumkoncentrationen af kreatinin men blev forbundet med en øget frekvens (4,2 % vs. 1,9 % for placebo) af serum-kaliumkoncentrationen $\geq 6,0$ mmol, selvom det ikke var statistisk signifikant.

Gavnlige virkninger af Enviage med hensyn til mortalitet, kardiovaskulær morbiditet og organskade er for nærværende ikke kendt.

Kardiel elektrofysiologi

Ingen effekt på QT-intervallet blev rapporteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo og aktivt kontrolleret studie ved anvendelse af standard og Holter elektrokardiografi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral absorption nås de maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Måltider med højt fedtindhold reducerer $C_{\max}$ med 85 % og AUC med 70 %. Steady state-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og steady state-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres omfattende i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Metabolisering og udskillelse

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (78 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisering skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen med aliskiren øgedes mere end proportionelt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en ~2,3 og 2,6 fold stigning i respektivt AUC og C_{max} . Ved steady state kan non-linearitet være mere udtalt. Mekanismen der er årsag til afvigelsen fra linearitet er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportere på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesrute.

Patientkarakteristika

Aliskiren er en effektiv en gang daglig antihypertensiv behandling til voksne patienter uanset køn, alder, BMI og etnicitet.

AUC er 50% højere hos ældre (> 65 år) end hos yngre individer. Køn, vægt og etnicitet har ingen klinisk relevant indflydelse på aliskirens farmakokinetik.

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Den relative AUC og C_{max} for aliskiren hos personer med nedsat nyrefunktion lå på mellem 0,8 og 2 gange niveauet hos raske personer efter administration af en enkelt dosis og ved steady state. Disse observerede ændringer korrelerede imidlertid ikke med graden af nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere initialdosen af Enviage hos patienter med mildt til svært nedsat nyrefunktion, men der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til svær leversygdom. Derfor er justering af initialdosen af aliskiren ikke nødvendig hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Det karcinogene potentiale blev vurderet i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der blev ikke påvist noget karcinogent potentiale. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1.500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Selvom aliskiren har et kendt irritationspotentiale blev de opnåede sikkerhedsmargener i et studie på raske frivillige forsøgspersoner hos mennesker ved en dosis på 300 mg anset for at være passende ved 9-11 gange baseret på fækale koncentrationer eller 6 gange baseret på koncentrationerne i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karcinogenitetsstudiet hos rotter.

Aliskiren havde ikke noget mutagent potentiale i *in vitro*- og *in vivo*-mutagenicitetsstudierne. Analyserne omfattede *in vitro*-analyser af bakterie- og pattedyrsceller og *in vivo*-vurderinger hos rotter.

Studier af aliskirens reproduktive toksicitet viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet ved doser på op til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten og den præ- og postnatale udvikling blev ikke påvirket hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag. Doserne hos rotter og kaniner gav en systemisk eksponering, der var henholdsvis 1-4 og 5 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (300 mg).

Sikkerhedsfarmakologistudier afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under gentagen-dosis toksicitetsstudier i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Crospovidon
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon
Silica, kolloid vandfri
Hydromellose
Macrogol
Talcum
Jernoxid, sort (E172)
Jernoxid, rød (E172)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PA/Alu/PVC blister.

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/406/001-010

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

22.08.2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enviage 300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet

Lyserød, udadbuet, oval tablet, præget med "IU" på den ene side og "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis af Enviage er 150 mg én gang dagligt. Hos patienter med utilstrækkeligt kontrolleret blodtryk kan dosis øges til 300 mg én gang dagligt.

Den antihypertensive effekt er til stede i betydelig grad inden for to uger (85-90 %) efter initiering af behandling med 150 mg en gang dagligt.

Enviage kan anvendes alene eller kombineres med andre antihypertensiva (se pkt 4.4 og 5.1).

Enviage bør tages med et let måltid mad én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Grapefrugt juice må ikke tages sammen med Enviage.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med mildt til stærkt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen justering af initialdosen for patienter med mildt til stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre patienter (over 65 år)

Der kræves ingen justering af initialdosen for ældre patienter.

Pædiatriske patienter (under 18 år)

Enviage bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.

2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).

Brug af aliskiren sammen med ciclosporin, en yderst potent P-gp-hæmmer, og andre potente P-gp-hæmmere (quinidin, verapamil) er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter, som anvender andre lægemidler, der hæmmer renin-angiotensin systemet (RAS), og/eller har nedsat nyrefunktion og/eller diabetes mellitus, har en øget risiko for hyperkalæmi under behandling med aliskiren.

Aliskiren bør anvendes med forsigtighed til patienter med svær hjertesvigt (New York Heart Association [NYHA] klasse III-IV).

I tilfælde af alvorlig og vedvarende diarré bør behandling med Enviage stoppes.

Angioødem

Som ved andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, er angioødem blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren. Hvis angioødem opstår, skal Enviage seponeres med det samme, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende resolution af tegn og symptomer indtræffer. Hvis tunge, glottis og svælg er påvirket, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at sikre patientens luftveje.

Patienter med natrium- og/eller væskemangel

Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter med markant væske- og/eller natriummangel (f.eks. patienter, som får høje doser af diuretika) efter initiering af behandling med Enviage. Denne tilstand bør korrigeres før administration af Enviage, eller behandlingen skal indledes under nøje medicinsk overvågning.

Nedsat nyrefunktion

Enviage er ikke undersøgt i kliniske studier med hypertensive patienter, der har svært nedsat nyrefunktion (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinder og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos mænd og/eller estimeret glomerulær filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min.}$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertension. På grund af de manglende sikkerhedsoplysninger for Enviage skal der udvises forsigtighed overfor patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, skal der udvises forsigtighed, når aliskiren gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion som hypovolæmi (f.eks. pga. blodtab, alvorlig og vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse eller nyrelidelse. Akut nyresvigt, som var reversibel ved seponering af behandlingen, er rapporteret efter markedsføring hos risikopatienter, som fik aliskiren. Hvis der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Nyrearteri stenose

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Enviage til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteri stenose eller brug af Enviage til patienter med stenose i en enkelt nyre. Der er dog, ligesom for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteri stenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt, skal behandlingen afbrydes.

Moderate P-gp-hæmmere

Samtidig administration af aliskiren 300 mg og ketoconazol 200 mg resulterede i en 76 % stigning i aliskirens AUC, men P-gp-hæmmere som ketoconazol kan forventes at øge vævskoncentrationerne mere end plasmakoncentrationerne. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med moderate P-gp-hæmmere som ketoconazol (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Enviage har ingen kendte klinisk relevante interaktioner med lægemidler, som typisk bruges til behandling af hypertension eller diabetes.

Stoffer, som er undersøgt i kliniske farmakokinetiske studier inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, ramipril og hydrochlortiazid. Der er ikke identificeret nogen interaktioner.

Samtidig administration af aliskiren med enten valsartan ($\downarrow$ 28 %), metformin ($\downarrow$ 28 %), amlodipin ($\uparrow$ 29 %) eller cimetidin ($\uparrow$ 19 %) resulterede i en ændring af $C_{\max}$ eller AUC for Enviage på mellem 20 % og 30 %. Ved samtidig administration med atorvastatin steg AUC og $C_{\max}$ for Enviage ved steady state med 50 %. Samtidig administration af Enviage havde ingen signifikant indvirkning på atorvastatins, valsartans, metformins eller amlodipins farmakokinetik. Dosisjustering for Enviage eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.

Biotilgængeligheden af digoxin kan blive lettere nedsat af Enviage.

Foreløbige data tyder på at irbesartan kan nedsætte AUC og $C_{\max}$ for Enviage.

I forsøgsdyr er det blevet vist at P-gp har stor indflydelse på Enviages biotilgængelighed. Inducere af P-gp (prikbladet perikum, rifampicin) kan derfor nedsætte biotilgængeligheden af Enviage.

Interaktioner med CYP450

Aliskiren hæmmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke, at aliskiren påvirker den systemiske eksponering af stoffer, som hæmmer, inducerer eller metaboliseres af disse enzymer. Aliskiren metaboliseres minimalt af cytokrom P450-enzymet. Derfor forventes der ingen interaktioner på grund af hæmning eller induktion af CYP450 isoenzymer er dermed ikke forventet. CYP3A4-hæmmere påvirker dog ofte også P-gp. Øget aliskiren-eksponering ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere, som også hæmmer P-gp, kan derfor forventes (se også P-glycoprotein interaktioner herunder).

Interaktioner med P-glycoprotein

I prækliniske forsøg er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og galdeudskillelse. Induktorer af P-gp (perikum, rifampicin) kan muligvis derfor nedsætte Enviages biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer vævsoptaget for et stort udvalg af substrater, og P-gp kan øge koncentrationsforholdet mellem væv og plasma. Derfor kan P-gp-induktorer øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for interaktioner med lægemidler ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af denne transportørs hæmningsgrad.

P-gp-substrater eller svage hæmmere

Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og $C_{\max}$ for aliskiren øget med 50 % ved steady state.

Moderate P-gp-hæmmere

Administration af ketoconazol (200 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i en 80 % stigning af plasmaniveauerne for aliskiren (AUC og $C_{\max}$). Prækliniske forsøg tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Aliskirens ændringer af plasmaniveauerne ved tilstedeværelse af ketoconazol

forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolererede i kontrollerede kliniske forsøg. Alligevel forventes det, at P-gp-hæmmere øger vævskoncentrationerne mere end plasmakoncentrationerne. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen ketoconazol eller andre moderate P-gp-hæmmere (itraconazol, clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

Potente P-gp-hæmmere

Et interaktionsforsøg med raske frivillige personer, hvor dosis blev administreret en gang, har vist, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger $C_{\max}$ af aliskiren 75 mg cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for de højere doser af aliskiren. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Furosemid

Når aliskiren blev administreret sammen med furosemid, faldt AUC og $C_{\max}$ for furosemid med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at monitorere virkningen ved initiering og justering af furosemidbehandling for at undgå potentiel underudnyttelse i kliniske situationer med volumen-overload.

Non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)

Som for andre stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. Hos visse patienter med påvirket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan samtidig administration af aliskiren og NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktionen, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Kombination af aliskiren og NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

Kalium og kaliumbesparende diuretika

Baseret på erfaringer med andre stoffer, som påvirker renin-angiotensin-systemet kan samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre stoffer, som kan øge koncentrationen af kalium i serum (f.eks. heparin), føre til øget serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig medicinering betragtes som nødvendig.

Grapefrugt juice

På grund af manglende data om mulig interaktion mellem grapefrugt juice og aliskiren kan denne interaktion ikke udelukkes. Grapefrugt juice må ikke tages sammen med Enviage.

Warfarin

Effekten af Enviage på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

Fødeindtag

Måltider med højt fedtindhold reducerer absorptionen af Enviage betragteligt.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af hos gravide kvinder. Enviage var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på RAS, associeres med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte. Enviage bør, som andre præparater, der virker direkte på RAS, ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten (se pkt. 4.3) eller hos kvinder, som planlægger at blive gravide. Enviage er kontraindiceret under 2. og 3. trimester af graviditeten. Læger, som ordinerer præparater, der virker på RAS, bør rådgive kvinder i den fertile alder om den potentielle risiko ved disse stoffer under graviditet. Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Enviage seponeres som konsekvens heraf.

Amning

Det vides ikke, om aliskiren udskilles i human modermælk. Enviage udskilles i mælken hos diegivende rotter. Det anbefales derfor ikke til kvinder der ammer.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøjer eller betjener maskiner, skal man være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed under hvilken som helst antihypertensiv behandling. Enviage har en ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Enviage er evalueret med henblik på sikkerhed hos mere end 7.800 patienter, herunder over 2.300, som var i behandling i mere end 6 måneder, og mere end 1.200, som var i behandling i over 1 år. Incidensen af bivirkninger viste ingen forbindelse med køn, alder, BMI, race eller etnicitet. Behandling med Enviage udviste en samlet incidens af bivirkninger svarende til placebo for behandling med op til 300 mg. Bivirkningerne var generelt milde og forbigående og det har kun sjældent været nødvendigt at seponere behandlingen. Den mest almindelige bivirkning er diarré.

For patienter, der blev behandlet med placebo (0,6 %) svarede incidensen af hoste til incidensen for patienter, der blev behandlet med Enviage (0,9 %).

Bivirkningerne (tabel 1) er ordnet i frekvensgrupper med den mest almindelige først og ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$), inklusive enkeltstående rapporter. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1

Mave-tarmkanalen	
Almindelig:	Diarré
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig:	Udslæt
Sjældent:	Angioødem

Angioødem er forekommet under behandling med Enviage. I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem sjældent under behandling med Enviage, og havde sammenlignelig hyppighed med placebo eller hydrochlorthiazid. Tilfælde af angioødem er også rapporteret efter markedsføring (frekvens ikke kendt). I tilfælde af tegn tydende på en allergisk reaktion (særligt besvær med vejrtrækning eller synkning, hævelse i ansigtet, ekstremiteterne, øjne, læber og/eller tunge), bør patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Laboratoriefund

I kontrollerede kliniske forsøg blev klinisk relevante ændringer i standardlaboratorieparametre i få tilfælde associeret med administration af Enviage. I kliniske studier af hypertensive patienter havde Enviage ingen klinisk signifikant virkning på total kolesterol, HDL-kolesterol, fastende triglycerider, fastende glukose eller urinsyre.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også med andre stoffer, som virker på renin-angiotensin-systemet, f.eks. ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister.

Serumkalium: Stigningerne i serumkalium var minimale og ikke hyppige hos patienter med essentiel hypertension, som blev behandlet med Enviage alene (0,9 % kontra 0,6 % med placebo). I et studie, hvor Enviage blev anvendt sammen med en ACE-hæmmer i en diabetisk population, var stigningerne i serumkalium dog mere hyppige (5,5 %). Derfor er rutinemæssig monitorering af elektrolytter og nyrefunktion som ved andre stoffer, der virker på RAS-systemet, indiceret i patienter med diabetes mellitus, nyresygdom eller hjertesvigt.

Efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Der er begrænsede data til rådighed vedrørende overdosering hos mennesker. De mest sandsynlige manifestationer af overdosering vil være hypotension relateret til aliskirens antihypertensive virkning. Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension, bør der iværksættes støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Reninhæmmer, ATC-kode: C09XA02

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent og selektiv direkte hæmmer af humant renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAS-systemets aktiveringspunkt og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre stoffer, som hæmmer RAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister (ARB)) forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive stoffer. Den kliniske betydning af forskellene i effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hypertension

Hos hypertensive patienter gav administration af Enviage en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlige virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300-mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksnænkende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksnedsættende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Enviage er undersøgt i 1.864 patienter i alderen 65 år eller derover og i 426 patienter i alderen 75 år eller derover.

Undersøgelser af Enviage-monoterapi har vist en blodtryksnænkende effekt, som er sammenlignelig med andre klasser af antihypertensiva, herunder ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister. Sammenlignet med et diuretikum (hydrochlorthiazid – HCTZ) sænkede Enviage 300 mg det systoliske/diastoliske blodtryk med 17,0/12,3 mmHg sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg efter 12 ugers behandling. Hos hypertensive patienter med diabetes var monoterapi med Enviage både sikker og effektiv.

Der er undersøgelser af kombinationsbehandling tilgængelige hvor Enviage er kombineret med diuretikaet hydrochlorthiazid, ACE-hæmmeren ramipril, calciumkanal-blokkeren amlodipin og angiotensinreceptor-antagonisten valsartan og betablokeren atenolol. Disse kombinationer var veltolereret. Enviage inducerede en additiv blodtryksnænkende virkning ved kombination med hydrochlorthiazid og ramipril. Hos patienter, som ikke responderede tilstrækkeligt på 5 mg af calciumantagonisten amlodipin, havde kombinationen med Enviage 150 mg en blodtryksnænkende

virkning, som svarede til den opnåede virkning ved at amlodipindosen blev øget til 10 mg, men med en lavere incidens af ødem (aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg 2,1 % kontra amlodipin 10 mg 11,2 %). Enviage i kombination med angiotensinreceptor-antagonisten valsartan viste en additiv blodtrykssænkende effekt i et studie specifikt designet til at undersøge effekten af kombinationsterapien.

Hos adipøse patienter med utilstrækkelig respons på HCTZ 25 mg gav tillægsbehandling med Enviage 300 mg en yderligere blodtryksnedsættende effekt, som var sammenlignelig med tillægsbehandling af irbesartan 300 mg eller amlodipin 10 mg. Hos hypertensive patienter med diabetes gav Enviage en additiv blodtryksreduktion, når det blev kombineret med ramipril, mens kombination af Enviage og ramipril havde en lavere incidens af hoste (1,8 %) end ramipril (4,7 %).

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Kraftig hypotension var usædvanlig (0,1 %) hos patienter med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med Enviage alene. Hypotension var også usædvanlig (< 1 %) under kombinationsbehandling med andre antihypertensiva. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basisniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 3-måneders studie med 302 patienter med let stabilt hjertesvigt, som alle var i standardbehandling for stabilt hjertesvigt blev tillæg af Enviage 150 mg godt tolereret. Type B natriuretisk peptid (BNP)-niveauet blev nedsat med 25 % i Enviage-armen sammenlignet med placebo. Den kliniske signifikans af denne reduktion er dog ikke kendt.

I et 6 måneders studie med 599 hypertensionspatienter med type 2 diabetes mellitus og nefropati, der alle fik 100 mg losartan sammen med optimal antihypertensiv standardbehandling, opnåede ved tillæg af Enviage 300 mg en 20 % reduktion i forhold til placebo i urin-albumin-kreatininforholdet (UACR), dvs. fra 58 mg/mmol til 46 mg/mmol. Andelen af patienter, som fik UACR reduceret med mindst 50% fra baseline ved forsøgets slutning var henholdsvis 24,7 % for Enviage og 12,5 % for placebo. Den kliniske relevans af en reduktion i UACR er ikke fastslået uden en samtidig effekt på blodtrykket. Enviage påvirkede ikke serumkoncentrationen af kreatinin men blev forbundet med en øget frekvens (4,2 % vs. 1,9 % for placebo) af serum-kaliumkoncentrationen $\geq 6,0$ mmol, selvom det ikke var statistisk signifikant.

Gavnlige virkninger af Enviage med hensyn til mortalitet, kardiovaskulær morbiditet og organskade er for nærværende ikke kendt.

Kardiel elektrofysiologi

Ingen effekt på QT-intervallet blev rapporteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo og aktivt kontrolleret studie ved anvendelse af standard og Holter elektrokardiografi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral absorption nås de maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Måltider med højt fedtindhold reducerer $C_{\max}$ med 85 % og AUC med 70 %. Steady state-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og steady state-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres omfattende i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Metabolisering og udskillelse

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (78 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisering skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen med aliskiren øgedes mere end proportionelt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en ~2,3 og 2,6 fold stigning i respektivt AUC og C_{max} . Ved steady state kan non-linearitet være mere udtalt. Mekanismen der er årsag til afvigelsen fra linearitet er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportere på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesrute.

Patientkarakteristika

Aliskiren er en effektiv en gang daglig antihypertensiv behandling til voksne patienter uanset køn, alder, BMI og etnicitet.

AUC er 50% højere hos ældre (> 65 år) end hos yngre individer. Køn, vægt og etnicitet har ingen klinisk relevant indflydelse på aliskirens farmakokinetik.

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Den relative AUC og C_{max} for aliskiren hos personer med nedsat nyrefunktion lå på mellem 0,8 og 2 gange niveauet hos raske personer efter administration af en enkelt dosis og ved steady state. Disse observerede ændringer korrelerede imidlertid ikke med graden af nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere initialdosen af Enviage hos patienter med mildt til svært nedsat nyrefunktion, men der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til svær leversygdom. Derfor er justering af initialdosen af aliskiren ikke nødvendig hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Det karcinogene potentiale blev vurderet i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der blev ikke påvist noget karcinogent potentiale. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1.500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Selvom aliskiren har et kendt irritationspotentiale blev de opnåede sikkerhedsmargener i et studie på raske frivillige forsøgspersoner hos mennesker ved en dosis på 300 mg anset for at være passende ved 9-11 gange baseret på fækale koncentrationer eller 6 gange baseret på koncentrationerne i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karcinogenitetsstudiet hos rotter.

Aliskiren havde ikke noget mutagent potentiale i *in vitro*- og *in vivo*-mutagenicitetsstudierne. Analyserne omfattede *in vitro*-analyser af bakterie- og pattedyrsceller og *in vivo*-vurderinger hos rotter.

Studier af aliskirens reproduktive toksicitet viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet ved doser på op til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten og den præ- og postnatale udvikling blev ikke påvirket hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag. Doserne hos rotter og kaniner gav en systemisk eksponering, der var henholdsvis 1-4 og 5 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (300 mg).

Sikkerhedsfarmakologistudier afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under gentagen-dosis toksicitetsstudier i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Crospovidon
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon
Silica, kolloid vandfri
Hydroxypropylmethylcellulose
Macrogol
Talcum
Jernoxid, sort (E172)
Jernoxid, rød (E172)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PA/Alu/PVC blister.

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/406/011-020

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

22.08.2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter recept

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Pharmacovigilance-system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilance-systemet, som er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelsen (version 8.0, Modul 1.8.1), er på plads og fungerer, før og mens produktet markedsføres.

Risk ManagementPlan

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at udføre studier og yderligere pharmacovigilance-aktiviteter som beskrevet i pharmacovigilance-planen, som aftalt i versionen af 30. maj 2007 af risk management planen (RMP), præsenteret i modul 1.8.2 af ansøgningen om markedsføringstilladelse og enhver efterfølgende opdatering af RMP aftalt af CHMP.

I henhold til CHMPs "Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use", bør den opdaterede RMP indsendes samtidig som den næste Periodic Safety Update Report (PSUR).

Derudover bør en opdateret RMP indsendes

- Når ny information modtages som kan have indflydelse på den nuværende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilanceplan eller risikominimeringsaktiviteter.
- Indenfor 60 dage efter en vigtig (pharmacovigilance er risikominimerings) milepæl er nået.
- Efter anmodning fra EMEA.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enviage 150 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/406/001	7 filmovertukne tabletter
EU/1/07/406/002	14 filmovertukne tabletter
EU/1/07/406/003	28 filmovertukne tabletter
EU/1/07/406/004	30 filmovertukne tabletter
EU/1/07/406/005	50 filmovertukne tabletter
EU/1/07/406/006	56 filmovertukne tabletter
EU/1/07/406/008	90 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Enviage 150 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTER****BLISTER (KALENDERPAKNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enviage 150 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enviage 150 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
28 filmovertukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 28 tabletter.
49 filmovertukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/406/007	84 filmovertukne tabletter (3x28)
EU/1/07/406/009	98 filmovertukne tabletter (2x49)
EU/1/07/406/010	280 filmovertukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Enviage 150 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enviage 150 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

84 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 28 tabletter.
98 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
280 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/406/007	84 filmovertukne tabletter (3x28)
EU/1/07/406/009	98 filmovertukne tabletter (2x49)
EU/1/07/406/010	280 filmovertukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Enviage 150 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enviage 300 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
50 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/406/011	7 filmovertukne tabletter
EU/1/07/406/012	14 filmovertukne tabletter
EU/1/07/406/013	28 filmovertukne tabletter
EU/1/07/406/014	30 filmovertukne tabletter
EU/1/07/406/015	50 filmovertukne tabletter
EU/1/07/406/016	56 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Enviage 300 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTER****BLISTER (KALENDERPAKNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enviage 300 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enviage 300 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
28 filmovertukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 28 tabletter.
30 filmovertukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 30 tabletter.
49 filmovertukne tabletter
Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/406/017	84 fillovertrukne tabletter (3x28)
EU/1/07/406/018	90 fillovertrukne tabletter (3x30)
EU/1/07/406/019	98 fillovertrukne tabletter (2x49)
EU/1/07/406/020	280 fillovertrukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Enviage 300 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enviage 300 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 28 tabletter.
90 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 3 pakninger, der hver indeholder 30 tabletter.
98 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
280 filmovertukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/406/017	84 filmovertukne tabletter (3x28)
EU/1/07/406/018	90 filmovertukne tabletter (3x30)
EU/1/07/406/019	98 filmovertukne tabletter (2x49)
EU/1/07/406/020	280 filmovertukne tabletter (20x14)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Enviage 300 mg

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Enviage 150 mg filmovertrukne tabletter

Aliskiren

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Enviage til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enviage
3. Sådan skal du tage Enviage
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Enviage tilhører en ny klasse af medicin, kaldet reninhæmmere. Enviage hjælper med at sænke et forhøjet blodtryk. Reninhæmmere nedsætter den mængde angiotensin-II, kroppen kan producere. Angiotensin-II får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Når mængden af angiotensin-II mindskes, kan blodkarrene slappe af, og det sænker blodtrykket.

Forhøjet blodtryk øger belastningen på hjerte og blodkar. Hvis det fortsætter i lang tid, kan det beskadige blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne, som kan føre til slagtilfælde, hjertesvigt, hjerteanfald eller nysesvigt. Når blodtrykket sænkes til normalt niveau, mindskes risikoen for at få disse sygdomme.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ENVIAGE

Tag ikke Enviage

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aliskiren eller et af de øvrige indholdsstoffer i Enviage. Hvis du mener, at du er allergisk, skal du bede lægen om vejledning.
- hvis du på et tidspunkt har haft svært ved at trække vejret eller at synke eller har haft hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge (angioødem), når du har taget aliskiren.
- de sidste 6 måneder af graviditeten eller hvis du ammer, se afsnittet om ”Graviditet og amning”.
- hvis du tager ciclosporin (medicin, der bruges til organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande f.eks. gigt eller hudeksem).
- hvis du tager verapamil (medicin, som bruges til at sænke blodtrykket, til at korrigere hjerterytmen eller til at behandle angina pectoris) eller quinidin (medicin, som bruges til at korrigere hjerterytmen).

Vær ekstra forsigtig med at tage Enviage

- hvis du tager et diuretikum (kaldes også vanddrivende tabletter, som øger den mængde urin, du producerer).
- hvis du har nedsat nyrefunktion.
- hvis du oplever, at du har svært ved at trække vejret eller at synke eller har hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge (angioødem).

Hvis noget af dette gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Enviage.

Enviage anbefales ikke til børn og unge.

Der er ingen særlige doseringsanbefalinger til patienter på 65 år og derover.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Det kan være nødvendigt for din læge at ændre din dosis og/eller tage andre forsigtighedsregler, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- medicin, der kan øge mængden af kalium i dit blod. Dette gælder også kaliumbesparende diuretika og kaliumtilskud.
- furosemid, medicin, der tilhører gruppen af diuretika. Kaldes også vanddrivende tabletter, og bruges til at øge mængden af den urin, du producerer.
- ketoconazol, medicin, der bruges til at behandle svampeinfektioner.
- visse typer af smertestillende medicin kaldet ikke-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Brug af Enviage sammen med mad og drikke

Du skal tage Enviage sammen med et let måltid mad én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage Enviage sammen med grapefrugt juice.

Graviditet og amning

Du må ikke tage Enviage, hvis du er gravid. Det er vigtigt, at du straks taler med din læge, hvis du tror, at du er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid. Du må ikke amme, hvis du tager Enviage.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan komme til at føle dig svimmel, og det kan påvirke din koncentrationsevne. Du skal sørge for at finde ud af, hvordan du reagerer på Enviage, før du kører bil, betjener maskiner eller udfører andre aktiviteter, som kræver koncentration.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ENVIAGE

Tag altid Enviage nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

Mennesker med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på problemet. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager medicinen nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Startdosis er normalt en tablet på 150 mg én gang daglig.

Lægen kan ordinere en højere dosis på en tablet på 300 mg én gang daglig, alt efter hvordan du reagerer på behandlingen. Din læge kan ordinere Enviage sammen med anden medicin, der bruges til at behandle forhøjet blodtryk.

Indtagelse

Det anbefales, at du tager tabletterne sammen med vand. Du bør tage Enviage sammen med et let måltid mad, én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage Enviage sammen med grapefrugt juice.

Hvis du har taget for meget Enviage

Hvis du er kommet til at tage for mange tabletter af Enviage, skal du straks kontakte en læge. Det kan være nødvendigt med lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Enviage

Hvis du glemmer at tage Enviage, skal du tage det så snart, du kommer i tanker om det, og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til den næste dosis, skal du bare tage den næste tablet til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. BIVIRKNINGER

Enviage kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter): Diarré.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter): Hududslæt.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter): Angioødem (besvær med at trække vejret eller med at synke eller hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra tilgængelige data): Nyreproblemer.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Enviage efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterkortet. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Enviage indeholder

- Aktivt stof: aliskiren (som hemifumarat) 150 mg.
- Øvrige indholdsstoffer: crospovidon, hypromellose, magnesiumstearat, macrogol, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon, kolloid vandfri silica, talcum, titandioxid (E171), sort jernoxid (E172), rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Enviage 150 mg filmovertrukne tabletter er lyse pink, udadbuede, runde tabletter, præget med "IL" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Enviage er tilgængelig i pakninger, der indholder 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. Pakninger, der indeholder 84 (3x28), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Enviage, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest godkendt i

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Enviage 300 mg filmovertrukne tabletter

Aliskiren

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Enviage til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enviage
3. Sådan skal du tage Enviage
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Enviage tilhører en ny klasse af medicin, kaldet reninhæmmere. Enviage hjælper med at sænke et forhøjet blodtryk. Reninhæmmere nedsætter den mængde angiotensin-II, kroppen kan producere. Angiotensin-II får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Når mængden af angiotensin-II mindskes, kan blodkarrene slappe af, og det sænker blodtrykket.

Forhøjet blodtryk øger belastningen på hjerte og blodkar. Hvis det fortsætter i lang tid, kan det beskadige blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne, som kan føre til slagtilfælde, hjertesvigt, hjerteanfald eller nyresvigt. Når blodtrykket sænkes til normalt niveau, mindskes risikoen for at få disse sygdomme.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ENVIAGE

Tag ikke Enviage

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aliskiren eller et af de øvrige indholdsstoffer i Enviage. Hvis du mener, at du er allergisk, skal du bede lægen om vejledning.
- hvis du på et tidspunkt har haft svært ved at trække vejret eller at synke eller har haft hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge (angioødem), når du har taget aliskiren.
- de sidste 6 måneder af graviditeten eller hvis du ammer, se afsnittet om ”Graviditet og amning”.
- hvis du tager ciclosporin (medicin, der bruges til organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande f.eks. gigt eller hudeksem).
- hvis du tager verapamil (medicin, som bruges til at sænke blodtrykket, til at korrigere hjerterytmen eller til at behandle angina pectoris) eller quinidin (medicin, som bruges til at korrigere hjerterytmen).

Vær ekstra forsigtig med at tage Enviage

- hvis du tager et diuretikum (kaldes også vanddrivende tabletter, som øger den mængde urin, du producerer).
- hvis du har nedsat nyrefunktion.
- hvis du oplever, at du har svært ved at trække vejret eller at synke eller har hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge (angioødem).

Hvis noget af dette gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Enviage.

Enviage anbefales ikke til børn og unge.

Der er ingen særlige doseringsanbefalinger til patienter på 65 år og derover.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Det kan være nødvendigt for din læge at ændre din dosis og/eller tage andre forsigtighedsregler, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- medicin, der kan øge mængden af kalium i dit blod. Dette gælder også kaliumbesparende diuretika og kaliumtilskud.
- furosemid, medicin, der tilhører gruppen af diuretika. Kaldes også vanddrivende tabletter, og bruges til at øge mængden af den urin, du producerer.
- ketoconazol, medicin, der bruges til at behandle svampeinfektioner.
- visse typer af smertestillende medicin kaldet ikke-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Brug af Enviage sammen med mad og drikke

Du skal tage Enviage sammen med et let måltid mad én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage Enviage sammen med grapefrugt juice.

Graviditet og amning

Du må ikke tage Enviage, hvis du er gravid. Det er vigtigt, at du straks taler med din læge, hvis du tror, at du er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid. Du må ikke amme, hvis du tager Enviage.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan komme til at føle dig svimmel, og det kan påvirke din koncentrationsevne. Du skal sørge for at finde ud af, hvordan du reagerer på Enviage, før du kører bil, betjener maskiner eller udfører andre aktiviteter, som kræver koncentration.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ENVIAGE

Tag altid Enviage nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

Mennesker med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på problemet. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager medicinen nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Startdosis er normalt en tablet på 150 mg én gang daglig.

Lægen kan ordinere en højere dosis på en tablet på 300 mg én gang daglig, alt efter hvordan du reagerer på behandlingen. Din læge kan ordinere Enviage sammen med anden medicin, der bruges til at behandle forhøjet blodtryk.

Indtagelse

Det anbefales, at du tager tabletterne sammen med vand. Du bør tage Enviage sammen med et let måltid mad, én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du må ikke tage Enviage sammen med grapefrugt juice.

Hvis du har taget for meget Enviage

Hvis du er kommet til at tage for mange tabletter af Enviage, skal du straks kontakte en læge. Det kan være nødvendigt med lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Enviage

Hvis du glemmer at tage Enviage, skal du tage det så snart, du kommer i tanker om det, og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til den næste dosis, skal du bare tage den næste tablet til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. BIVIRKNINGER

Enviage kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter): Diarré.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter): Hududslæt.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter): Angioødem (besvær med at trække vejret eller med at synke eller hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra tilgængelige data): Nyreproblemer.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Enviage efter den udløbsdato, der står på pakningen og blistertkortet. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Enviage indeholder

- Aktivt stof: aliskiren (som hemifumarat) 300 mg.
- Øvrige indholdsstoffer: crospovidon, hypromellose, magnesiumstearat, macrogol, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon, kolloid vandfri silica, talcum, titandioxid (E171), sort jernoxid (E172), rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Enviage 300 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde, udadbuede, ovale tabletter, præget med "IU" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Enviage er tilgængelig i pakninger, der indeholder 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. Pakninger, der indeholder 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Enviage, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest godkendt i