ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enviage 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellrosa, bikonvexe, runde Tablette mit dem Aufdruck „IL“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung von Enviage beträgt einmal täglich 150 mg. Bei Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis auf einmal täglich 300 mg erhöht werden.

Der blutdrucksenkende Effekt zeigt sich im Wesentlichen innerhalb von zwei Wochen (85-90%) nach Therapiebeginn mit einmal täglich 150 mg.

Enviage kann entweder allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Enviage sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Enviage sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Für ältere Patienten ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

Enviage wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.

Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und Ciclosporin, einem hochpotenten P-gp-Inhibitor, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (Chinidin, Verapamil) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die andere das Renin-Angiotensin-System (RAS) hemmende Arzneimittel erhalten und/oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Diabetes mellitus, haben während der Therapie mit Aliskiren ein erhöhtes Risiko für eine Hyperkalämie.

Aliskiren sollte mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] Klasse III – IV) angewendet werden.

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Enviage abgesetzt werden.

Angioödeme

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödeme berichtet. Enviage sollte unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege des Patienten offenzuhalten.

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumen- und/oder Salzverlust (z.B. bei Behandlung mit hochdosierten Diuretika) könnte nach Einleitung der Behandlung mit Enviage eine symptomatische Hypotonie auftreten. Dieser Zustand ist vor der Verabreichung von Enviage auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In klinischen Studien wurde Enviage nicht bei Patienten mit Hypertonie und schwerer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oder $1,70 \text{ mg/dl}$ bei Frauen und $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oder $2,00 \text{ mg/dl}$ bei Männern und/oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min}$), Dialyse, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie in der Anamnese untersucht. Wegen fehlender Daten zur Sicherheit ist bei Patienten mit Hypertonie und stark eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten.

Wie andere Arzneistoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, sollte auch Aliskiren bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines akuten Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Nierenarterienstenose

Für die Anwendung von Enviage bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelnier liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, besteht jedoch ein

erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Moderate P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von 300 mg Aliskiren und 200 mg Ketoconazol führte zu einer Zunahme der Aliskiren-AUC um 76%. Da aber von P-gp-Inhibitoren wie Ketoconazol angenommen werden kann, dass sie die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen, ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit moderaten P-gp-Inhibitoren wie Ketoconazol angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für Enviage sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit häufig zur Behandlung von Hypertonie oder Diabetes angewendeten Arzneimitteln bekannt.

Die in klinischen Pharmakokinetikstudien untersuchten Arzneistoffe umfassten Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-Mononitrat, Ramipril und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aliskiren mit Valsartan (↓28%), Metformin (↓28%), Amlodipin (↑29%) oder Cimetidin (↑19%) änderte sich die $C_{\max}$ oder AUC von Enviage um 20% bis 30%. Bei Verabreichung mit Atorvastatin stiegen AUC und $C_{\max}$ von Enviage im Steady-State um 50%. Die gleichzeitige Gabe von Enviage hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Valsartan, Metformin oder Amlodipin. Daher ist weder für Enviage noch für diese gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassungen erforderlich.

Die Bioverfügbarkeit von Digoxin kann durch Enviage leicht verringert werden.

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass Irbesartan die AUC und $C_{\max}$ von Enviage reduziert.

In Tierversuchen wurde gezeigt, dass P-gp eine wesentliche Einflussgröße für die Bioverfügbarkeit von Enviage ist. Substanzen, die P-gp induzieren (Johanniskraut, Rifampicin), könnten daher die Bioverfügbarkeit von Enviage erniedrigen.

Wechselwirkungen mit CYP450

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe unter „Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein“).

Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System. Induktoren von P-gp (Johanniskraut, Rifampizin) könnten daher die Bioverfügbarkeit von Enviage verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das „Gewebe-zu-Plasma Konzentrationsverhältnis“ erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp

Es wurden keine relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin, Amlodipin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady-State AUC und C_{max} um 50%.

Moderate P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der Aliskiren-Plasmaspiegel (AUC und C_{max}) um 80%. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Absorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Von P-gp-Inhibitoren kann angenommen werden, dass sie die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Itraconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

Potente P-gp-Inhibitoren

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{max} von Aliskiren 75 mg um das ca. 2,5-fache und die AUC um das ca. 5-fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Furosemid

Bei gleichzeitiger Gabe von Enviage Aliskiren und Furosemid wurden AUC und C_{max} von Furosemid um 28% bzw. 49% reduziert. Daher wird empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid die Wirkung zu überwachen, um in klinischen Fällen von Volumenüberlastung eine mögliche Unterversorgung zu vermeiden.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und NSAIDs Vorsicht geboten.

Kalium und kaliumsparende Diuretika

Aufgrund der Erfahrungen bei der Anwendung anderer Präparate, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnte die gleichzeitige Verabreichung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Substanzen, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels bewirken können (z.B. Heparin), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten.

Grapefruitsaft

Aufgrund des Fehlens von Daten kann eine mögliche Wechselwirkung zwischen Grapefruitsaft und Aliskiren nicht ausgeschlossen werden. Enviage sollte deshalb nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Enviage

Warfarin

Die Auswirkungen von Enviage auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

Nahrungsaufnahme

Es wurde gezeigt, dass sehr fettreiche Nahrung die Aufnahme von Enviage deutlich verringert.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Enviage war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das RAS wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das RAS, sollte Enviage nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters oder von Frauen, die eine Schwangerschaft planen, angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ärzte, die auf das RAS wirkende Präparate verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko dieser Substanzen während der Schwangerschaft aufklären. Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Enviage entsprechend abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Enviage wird in die Milch von stillenden Ratten abgegeben. Daher wird die Anwendung bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte jedoch beachtet werden, dass bei jeder antihypertensiven Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können. Enviage hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Unbedenklichkeit von Enviage wurde an mehr als 7.800 Patienten untersucht; davon wurden mehr als 2.300 länger als 6 Monate und mehr als 1.200 länger als 1 Jahr behandelt. Die Inzidenz von Nebenwirkungen zeigte keine Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Body Mass Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Die Behandlung mit Enviage führte zu einer Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen, die bis zu einer Dosierung von 300 mg mit Placebo vergleichbar war. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend, und erforderten nur selten einen Therapieabbruch. Als häufigste Nebenwirkung trat Diarrhö auf.

Die Inzidenz von Husten war bei Patienten unter Placebo (0,6%) und Enviage (0,9%) ähnlich.

Die unerwünschten Wirkungen (Tabelle 1) sind unter folgenden Überschriften entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$), einschließlich Einzelfälle. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Hautausschlag
Selten:	Angioödeme

Während der Behandlung mit Enviage kam es zum Auftreten von Angioödem. In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Enviage selten Angioödem auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Hydrochlorothiazid war. Fälle von Angioödem

wurden auch nach Markteinführung berichtet (Häufigkeit nicht bekannt). Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen

In kontrollierten klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern selten mit der Verabreichung von Enviage assoziiert. In klinischen Studien an Patienten mit Hypertonie hatte Enviage keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Nüchterntriglyzeride, Nüchternglukose oder Harnsäure.

Hämoglobin und Hämatokrit: Es wurde ein geringgradiger Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit (mittlerer Abfall um etwa 0,05 mMol/l bzw. 0,16 Volumenprozent) beobachtet. Bei keinem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Anämie abgebrochen. Dieser Effekt wird auch bei anderen Substanzen beobachtet, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, zum Beispiel bei Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) und Angiotensin-Rezeptorblockern.

Serumkalium: Anstiege des Serumkaliums waren bei nur mit Enviage behandelten Patienten mit essentieller Hypertonie geringgradig und selten (0,9% im Vergleich zu 0,6% unter Placebo). In einer Studie, in der Enviage in Kombination mit einem ACEI bei Diabetikern angewendet wurde, war der Anstieg der Serumkaliumwerte jedoch häufiger (5,5%). Daher ist bei Diabetikern, Patienten mit Nierenerkrankungen und bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei der Anwendung von Enviage, wie bei anderen Substanzen, die auf das RAS-System wirken, eine regelmäßige Überwachung der Elektrolyte und der Nierenfunktion angezeigt.

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung beim Menschen liegen nur begrenzte Daten vor. Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren. Sollte eine symptomatische Hypotonie auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Renin-Inhibitor, ATC-Code: C09XA02

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Inhibitor des humanen Renins.

Durch Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAS am Aktivierungspunkt. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel gesenkt. Während andere RAS-Hemmer (ACEI und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)) einen kompensatorischen Anstieg der Plasmareninaktivität (PRA) verursachen, nimmt die PRA bei Bluthochdruckpatienten durch die Behandlung mit Aliskiren um etwa 50 bis 80% ab. Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurden ähnliche Reduktionen gefunden. Die klinischen Implikationen der unterschiedlichen Wirkung auf die PRA sind derzeit nicht bekannt.

Hypertonie

Bei Bluthochdruckpatienten senkte Enviage bei einmal täglicher Gabe in Dosierungen von 150 mg und 300 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung hielt über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (die Wirkung bleibt am frühen Morgen erhalten). Bei einer Dosierung von 300 mg betrug das durchschnittliche „Peak-Trough“-Verhältnis für das diastolische Ansprechen bis zu 98%. 85 bis 90% des maximalen blutdrucksenkenden Effekts wurden nach 2 Wochen beobachtet. Die Blutdrucksenkung wurde während der Langzeitbehandlung aufrechterhalten und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Body Mass Index und ethnischer Zugehörigkeit. Enviage wurde an 1.864 Patienten ab 65 Jahren und an 426 Patienten ab 75 Jahren untersucht.

In Monotherapiestudien mit Enviage zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt mit dem anderer Klassen von Antihypertensiva einschließlich ACEI und ARB vergleichbar war. Im Vergleich mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid - HCTZ) senkte 300 mg Enviage nach einer 12-wöchigen Behandlung den systolischen/diastolischen Blutdruck um 17,0/12,3 mmHg gegenüber 14,4/10,5 mmHg unter 25 mg HCTZ. Bei Bluthochdruckpatienten mit Diabetes war die Monotherapie mit Enviage sicher und wirksam.

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie vor, bei denen Enviage zusätzlich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid, dem ACE-Hemmer Ramipril, dem Calcium-Kanalblocker Amlodipin, dem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten Valsartan und dem Beta-Blocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen wurden gut vertragen. Enviage bewirkte einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, wenn es zusammen mit Hydrochlorothiazid oder Ramipril gegeben wurde. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf 5 mg des Kalziumkanalblockers Amlodipin ansprachen, bewirkte die zusätzliche Gabe von Enviage 150 mg eine Blutdrucksenkung, die vergleichbar war mit einer Dosiserhöhung von Amlodipin auf 10 mg, jedoch traten weniger Ödeme auf (Amlodipin 150 mg/Amlodipin 5 mg 2,1% vs. Amlodipin 10 mg 11,2%). In einer Studie, die spezifisch zur Untersuchung des Effekts der Kombinationstherapie geplant war, zeigte Enviage in Kombination mit dem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten Valsartan eine additive blutdrucksenkende Wirkung.

Bei adipösen Patienten mit Hypertonie, die nicht ausreichend auf 25 mg HCTZ ansprachen, bewirkte die zusätzliche Gabe von Enviage 300 mg eine weitere Blutdrucksenkung, die mit derjenigen einer zusätzlichen Behandlung mit Irbesartan 300 mg oder Amlodipin 10 mg vergleichbar war. Bei Diabetikern mit Bluthochdruck bewirkte die zusätzliche Gabe von Enviage bei mit Ramipril behandelten Patienten eine additive Blutdrucksenkung bei gleichzeitig verminderter Inzidenz von Husten (1,8%) im Vergleich zur alleinigen Ramiprilgabe (4,7%).

Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie oder einen Einfluss auf die Pulsfrequenz. Übermäßige Blutdrucksenkung trat gelegentlich (0,1%) bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie auf, die mit Enviage allein behandelt wurden. Hypotonie wurde auch gelegentlich (< 1%) während einer Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.

In einer 3-Monatsstudie an 302 Patienten mit leichter, stabiler Herzinsuffizienz, die alle eine Standardtherapie zur Behandlung der stabilen Herzinsuffizienz erhielten, wurde die zusätzliche Gabe von 150 mg Enviage gut vertragen. Der Spiegel des B-Typs des natriuretischen Peptids (BNP) wurde unter Enviage im Vergleich zu Placebo um 25% gesenkt. Die klinische Relevanz dieser Reduktion ist jedoch unbekannt.

In einer 6-Monatsstudie an 599 Patienten mit Bluthochdruck, Typ 2 Diabetes mellitus und Nephropathie, die alle 100 mg Losartan und eine optimierte antihypertensive Therapie erhielten, führte die zusätzliche Gabe von 300 mg Enviage im Vergleich zu Placebo zu einer 20%igen Senkung des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Urin (UACR) von 58 mg/mmol auf 46 mg/mmol. Der Anteil an Patienten, deren UACR während der Studie um mindestens 50% reduziert wurde, betrug 24,7% unter Enviage und 12,5% unter Placebo. Die klinische Relevanz einer Senkung des UACR in Abwesenheit

eines Effekts auf den Blutdruck ist nicht erwiesen. Enviage beeinflusste nicht die Serum-Kreatinin-Konzentration, war aber mit einer Zunahme der Häufigkeit (4,2% gegenüber 1,9% für Placebo) der Serum-Kalium-Konzentration auf $\geq 6,0$ mmol/l verknüpft. Dies war jedoch statistisch nicht signifikant.

Eine vorteilhafte Wirkung von Enviage auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit nicht bekannt.

Elektrokardiographie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit Standard- und Holter-EKG wurden keine Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Resorption von Aliskiren werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma nach 1-3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aliskiren beträgt etwa 2-3%. Sehr fettreiche Nahrung verringert die C_{max} um 85% und die AUC um 70%. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Verabreichung innerhalb von 5-7 Tagen erreicht und sind etwa doppelt so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady-State etwa 135 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Aliskiren weitgehend im extravaskulären Raum verteilt. Die Bindung von Aliskiren an Plasmaproteine ist mittelstark (47-51%) und konzentrationsunabhängig.

Metabolismus und Elimination

Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 40 Stunden (Bereich von 34-41 Stunden). Der größte Teil von Aliskiren wird unverändert in den Fäzes ausgeschieden (78%). Etwa 1,4% der oralen Gesamtdosis werden metabolisiert. Das für den Metabolismus verantwortliche Enzym ist CYP3A4. Etwa 0,6% der Dosis werden nach oraler Verabreichung im Urin gefunden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 9 l/h.

Linearität/Nichtlinearität

Die Aliskiren-Exposition steigt mit zunehmender Dosis überproportional an. Nach Einmalgabe gilt im Dosisbereich von 75 bis 600 mg, dass eine Verdopplung der Dosis einen ca. 2,3- bzw. 2,6fachen Anstieg der AUC und C_{max} bewirkt. Im „Steady-State“ kann die Nichtlinearität noch ausgeprägter sein. Mechanismen, die für die Abweichung von der Linearität verantwortlich sind, wurden nicht identifiziert. Ein möglicher Mechanismus ist die Sättigung von Transportern am Ort der Resorption oder der hepatobiliären Ausscheidung.

Patientencharakteristika

Aliskiren ist ein wirksames Antihypertensivum zur einmal täglichen Anwendung bei erwachsenen Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Body Mass Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Bei älteren Personen (> 65 Jahre) ist die AUC im Vergleich zu jüngeren um 50% erhöht. Geschlecht, Gewicht und ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Aliskiren.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ermittelt. Nach einer Einzeldosis und im Steady-State waren die relative AUC und C_{max} für Aliskiren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen 0,8- und 2-mal höher als bei gesunden Freiwilligen. Diese beobachteten Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis von Enviage erforderlich, jedoch ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren war bei Patienten mit leichten bis schweren Lebererkrankungen nicht signifikant beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das karzinogene Potenzial wurde in einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen untersucht. Es wurde kein karzinogenes Potenzial festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, aufgetreten bei Ratten unter einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag, waren statistisch nicht signifikant. Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9- bis 11fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Mutagenität von Aliskiren zeigten keinerlei mutagenes Potenzial. Die Untersuchungen beinhalteten *In-vitro*-Tests mit Zellen von Bakterien und Säugetieren und *In-vivo*-Beurteilungen an Ratten.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Aliskiren traten unter einer Dosierung bis zu 600 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf eine embryofetale Toxizität oder Teratogenität auf. Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten unter einer Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Die Dosierung bei Ratten und Kaninchen führte zu systemischen Belastungen, die 1- bis 4- bzw. 5-mal höher waren als die maximale empfohlene Dosis für den Menschen (300 mg).

Sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine Nebenwirkungen auf zentralnervöse, respiratorische oder kardiale Funktionen. Befunde in den Tierstudien zur Toxikologie bei wiederholter Anwendung standen in Übereinstimmung mit dem bekannten lokalen Irritationspotenzial oder den erwarteten pharmakologischen Effekten von Aliskiren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Crospovidon
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Hypromellose
Macrogol
Talkum
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PA/Alu/PVC)

Die Packungen enthalten 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 oder 280 Tabletten.

Die Packungen mit 84 (3x28), 98 (2x49) und 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/406/001-010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.08.2007

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enviage 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellrote, bikonvexe, ovale Tablette mit dem Aufdruck „IU“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung von Enviage beträgt einmal täglich 150 mg. Bei Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis auf einmal täglich 300 mg erhöht werden.

Der blutdrucksenkende Effekt zeigt sich im Wesentlichen innerhalb von zwei Wochen (85-90%) nach Therapiebeginn mit einmal täglich 150 mg.

Enviage kann entweder allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Enviage sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Enviage sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Für ältere Patienten ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

Enviage wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.

Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und Ciclosporin, einem hochpotenten P-gp-Inhibitor, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (Chinidin, Verapamil) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die andere das Renin-Angiotensin-System (RAS) hemmende Arzneimittel erhalten und/oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Diabetes mellitus, haben während der Therapie mit Aliskiren ein erhöhtes Risiko für eine Hyperkalämie.

Aliskiren sollte mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] Klasse III – IV) angewendet werden.

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Enviage abgesetzt werden.

Angioödem

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödem berichtet. Enviage sollte unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege des Patienten offenzuhalten.

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumen- und/oder Salzverlust (z.B. bei Behandlung mit hochdosierten Diuretika) könnte nach Einleitung der Behandlung mit Enviage eine symptomatische Hypotonie auftreten. Dieser Zustand ist vor der Verabreichung von Enviage auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In klinischen Studien wurde Enviage nicht bei Patienten mit Hypertonie und schwerer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oder $1,70 \text{ mg/dl}$ bei Frauen und $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oder $2,00 \text{ mg/dl}$ bei Männern und/oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min}$), Dialyse, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie in der Anamnese untersucht. Wegen fehlender Daten zur Sicherheit ist bei Patienten mit Hypertonie und stark eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten.

Wie andere Arzneistoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, sollte auch Aliskiren bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines akuten Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Nierenarterienstenose

Für die Anwendung von Enviage bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelnier liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, besteht jedoch ein

erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Moderate P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von 300 mg Aliskiren und 200 mg Ketoconazol führte zu einer Zunahme der Aliskiren-AUC um 76%. Da aber von P-gp-Inhibitoren wie Ketoconazol angenommen werden kann, dass sie die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen, ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit moderaten P-gp-Inhibitoren wie Ketoconazol angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für Enviage sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit häufig zur Behandlung von Hypertonie oder Diabetes angewendeten Arzneimitteln bekannt.

Die in klinischen Pharmakokinetikstudien untersuchten Arzneistoffe umfassten Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-Mononitrat, Ramipril und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aliskiren mit Valsartan (↓28%), Metformin (↓28%), Amlodipin (↑29%) oder Cimetidin (↑19%) änderte sich die $C_{\max}$ oder AUC von Enviage um 20% bis 30%. Bei Verabreichung mit Atorvastatin stiegen AUC und $C_{\max}$ von Enviage im Steady-State um 50%. Die gleichzeitige Gabe von Enviage hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Valsartan, Metformin oder Amlodipin. Daher ist weder für Enviage noch für diese gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassungen erforderlich.

Die Bioverfügbarkeit von Digoxin kann durch Enviage leicht verringert werden.

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass Irbesartan die AUC und $C_{\max}$ von Enviage reduziert.

In Tierversuchen wurde gezeigt, dass P-gp eine wesentliche Einflussgröße für die Bioverfügbarkeit von Enviage ist. Substanzen, die P-gp induzieren (Johanniskraut, Rifampicin), könnten daher die Bioverfügbarkeit von Enviage erniedrigen.

Wechselwirkungen mit CYP450

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe unter „Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein“).

Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System. Induktoren von P-gp (Johanniskraut, Rifampizin) könnten daher die Bioverfügbarkeit von Enviage verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das „Gewebe-zu-Plasma Konzentrationsverhältnis“ erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp

Es wurden keine relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin, Amlodipin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady-State AUC und C_{max} um 50%.

Moderate P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der Aliskiren-Plasmaspiegel (AUC und C_{max}) um 80%. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Absorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Von P-gp-Inhibitoren kann angenommen werden, dass sie die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Itraconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

Potente P-gp-Inhibitoren

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{max} von Aliskiren 75 mg um das ca. 2,5-fache und die AUC um das ca. 5-fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Furosemid

Bei gleichzeitiger Gabe von Enviage Aliskiren und Furosemid wurden AUC und C_{max} von Furosemid um 28% bzw. 49% reduziert. Daher wird empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid die Wirkung zu überwachen, um in klinischen Fällen von Volumenüberlastung eine mögliche Unterversorgung zu vermeiden.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und NSAIDs Vorsicht geboten.

Kalium und kaliumsparende Diuretika

Aufgrund der Erfahrungen bei der Anwendung anderer Präparate, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnte die gleichzeitige Verabreichung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Substanzen, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels bewirken können (z.B. Heparin), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten.

Grapefruitsaft

Aufgrund des Fehlens von Daten kann eine mögliche Wechselwirkung zwischen Grapefruitsaft und Aliskiren nicht ausgeschlossen werden. Enviage sollte deshalb nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Warfarin

Die Auswirkungen von Enviage auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

Nahrungsaufnahme

Es wurde gezeigt, dass sehr fettreiche Nahrung die Aufnahme von Enviage deutlich verringert.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Enviage war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das RAS wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das RAS, sollte Enviage nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters oder von Frauen, die eine Schwangerschaft planen, angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ärzte, die auf das RAS wirkende Präparate verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko dieser Substanzen während der Schwangerschaft aufklären. Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Enviage entsprechend abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Enviage wird in die Milch von stillenden Ratten abgegeben. Daher wird die Anwendung bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte jedoch beachtet werden, dass bei jeder antihypertensiven Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können. Enviage hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Unbedenklichkeit von Enviage wurde an mehr als 7.800 Patienten untersucht; davon wurden mehr als 2.300 länger als 6 Monate und mehr als 1.200 länger als 1 Jahr behandelt. Die Inzidenz von Nebenwirkungen zeigte keine Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Body Mass Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Die Behandlung mit Enviage führte zu einer Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen, die bis zu einer Dosierung von 300 mg mit Placebo vergleichbar war. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend, und erforderten nur selten einen Therapieabbruch. Als häufigste Nebenwirkung trat Diarrhö auf.

Die Inzidenz von Husten war bei Patienten unter Placebo (0,6%) und Enviage (0,9%) ähnlich.

Die unerwünschten Wirkungen (Tabelle 1) sind unter folgenden Überschriften entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$), einschließlich Einzelfälle. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Hautausschlag
Selten:	Angioödeme

Während der Behandlung mit Enviage kam es zum Auftreten von Angioödem. In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Enviage selten Angioödem auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Hydrochlorothiazid war. Fälle von Angioödem

wurden auch nach Markteinführung berichtet (Häufigkeit nicht bekannt). Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen

In kontrollierten klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern selten mit der Verabreichung von Enviage assoziiert. In klinischen Studien an Patienten mit Hypertonie hatte Enviage keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Nüchterntriglyceride, Nüchternglukose oder Harnsäure.

Hämoglobin und Hämatokrit: Es wurde ein geringgradiger Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit (mittlerer Abfall um etwa 0,05 mMol/l bzw. 0,16 Volumenprozent) beobachtet. Bei keinem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Anämie abgebrochen. Dieser Effekt wird auch bei anderen Substanzen beobachtet, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, zum Beispiel bei Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) und Angiotensin-Rezeptorblockern.

Serumkalium: Anstiege des Serumkaliums waren bei nur mit Enviage behandelten Patienten mit essentieller Hypertonie geringgradig und selten (0,9% im Vergleich zu 0,6% unter Placebo). In einer Studie, in der Enviage in Kombination mit einem ACEI bei Diabetikern angewendet wurde, war der Anstieg der Serumkaliumwerte jedoch häufiger (5,5%). Daher ist bei Diabetikern, Patienten mit Nierenerkrankungen und bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei der Anwendung von Enviage, wie bei anderen Substanzen, die auf das RAS-System wirken, eine regelmäßige Überwachung der Elektrolyte und der Nierenfunktion angezeigt.

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung beim Menschen liegen nur begrenzte Daten vor. Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren. Sollte eine symptomatische Hypotonie auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Renin-Inhibitor, ATC-Code: C09XA02

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Inhibitor des humanen Renins.

Durch Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAS am Aktivierungspunkt. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel gesenkt. Während andere RAS-Hemmer (ACEI und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)) einen kompensatorischen Anstieg der Plasmareninaktivität (PRA) verursachen, nimmt die PRA bei Bluthochdruckpatienten durch die Behandlung mit Aliskiren um etwa 50 bis 80% ab. Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurden ähnliche Reduktionen gefunden. Die klinischen Implikationen der unterschiedlichen Wirkung auf die PRA sind derzeit nicht bekannt.

Hypertonie

Bei Bluthochdruckpatienten senkte Enviage bei einmal täglicher Gabe in Dosierungen von 150 mg und 300 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung hielt über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (die Wirkung bleibt am frühen Morgen erhalten). Bei einer Dosierung von 300 mg betrug das durchschnittliche „Peak-Trough“-Verhältnis für das diastolische Ansprechen bis zu 98%. 85 bis 90% des maximalen blutdrucksenkenden Effekts wurden nach 2 Wochen beobachtet. Die Blutdrucksenkung wurde während der Langzeitbehandlung aufrechterhalten und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Body Mass Index und ethnischer Zugehörigkeit. Enviage wurde an 1.864 Patienten ab 65 Jahren und an 426 Patienten ab 75 Jahren untersucht.

In Monotherapiestudien mit Enviage zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt mit dem anderer Klassen von Antihypertensiva einschließlich ACEI und ARB vergleichbar war. Im Vergleich mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid - HCTZ) senkte 300 mg Enviage nach einer 12-wöchigen Behandlung den systolischen/diastolischen Blutdruck um 17,0/12,3 mmHg gegenüber 14,4/10,5 mmHg unter 25 mg HCTZ. Bei Bluthochdruckpatienten mit Diabetes war die Monotherapie mit Enviage sicher und wirksam.

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie vor, bei denen Enviage zusätzlich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid, dem ACE-Hemmer Ramipril, dem Calcium-Kanalblocker Amlodipin, dem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten Valsartan und dem Beta-Blocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen wurden gut vertragen. Enviage bewirkte einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, wenn es zusammen mit Hydrochlorothiazid oder Ramipril gegeben wurde. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf 5 mg des Kalziumkanalblockers Amlodipin ansprachen, bewirkte die zusätzliche Gabe von Enviage 150 mg eine Blutdrucksenkung, die vergleichbar war mit einer Dosiserhöhung von Amlodipin auf 10 mg, jedoch traten weniger Ödeme auf (Amlodipin 150 mg/Amlodipin 5 mg 2,1% vs. Amlodipin 10 mg 11,2%). In einer Studie, die spezifisch zur Untersuchung des Effekts der Kombinationstherapie geplant war, zeigte Enviage in Kombination mit dem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten Valsartan eine additive blutdrucksenkende Wirkung.

Bei adipösen Patienten mit Hypertonie, die nicht ausreichend auf 25 mg HCTZ ansprachen, bewirkte die zusätzliche Gabe von Enviage 300 mg eine weitere Blutdrucksenkung, die mit derjenigen einer zusätzlichen Behandlung mit Irbesartan 300 mg oder Amlodipin 10 mg vergleichbar war. Bei Diabetikern mit Bluthochdruck bewirkte die zusätzliche Gabe von Enviage bei mit Ramipril behandelten Patienten eine additive Blutdrucksenkung bei gleichzeitig verminderter Inzidenz von Husten (1,8%) im Vergleich zur alleinigen Ramiprilgabe (4,7%).

Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie oder einen Einfluss auf die Pulsfrequenz. Übermäßige Blutdrucksenkung trat gelegentlich (0,1%) bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie auf, die mit Enviage allein behandelt wurden. Hypotonie wurde auch gelegentlich (< 1%) während einer Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.

In einer 3-Monatsstudie an 302 Patienten mit leichter, stabiler Herzinsuffizienz, die alle eine Standardtherapie zur Behandlung der stabilen Herzinsuffizienz erhielten, wurde die zusätzliche Gabe von 150 mg Enviage gut vertragen. Der Spiegel des B-Typs des natriuretischen Peptids (BNP) wurde unter Enviage im Vergleich zu Placebo um 25% gesenkt. Die klinische Relevanz dieser Reduktion ist jedoch unbekannt.

In einer 6-Monatsstudie an 599 Patienten mit Bluthochdruck, Typ 2 Diabetes mellitus und Nephropathie, die alle 100 mg Losartan und eine optimierte antihypertensive Therapie erhielten, führte die zusätzliche Gabe von 300 mg Enviage im Vergleich zu Placebo zu einer 20%igen Senkung des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Urin (UACR) von 58 mg/mmol auf 46 mg/mmol. Der Anteil an Patienten, deren UACR während der Studie um mindestens 50% reduziert wurde, betrug 24,7% unter Enviage und 12,5% unter Placebo. Die klinische Relevanz einer Senkung des UACR in Abwesenheit

eines Effekts auf den Blutdruck ist nicht erwiesen. Enviage beeinflusste nicht die Serum-Kreatinin-Konzentration, war aber mit einer Zunahme der Häufigkeit (4,2% gegenüber 1,9% für Placebo) der Serum-Kalium-Konzentration auf $\geq 6,0$ mmol/l verknüpft. Dies war jedoch statistisch nicht signifikant.

Eine vorteilhafte Wirkung von Enviage auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit nicht bekannt.

Elektrokardiographie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit Standard- und Holter-EKG wurden keine Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Resorption von Aliskiren werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma nach 1-3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aliskiren beträgt etwa 2-3%. Sehr fettreiche Nahrung verringert die C_{max} um 85% und die AUC um 70%. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Verabreichung innerhalb von 5-7 Tagen erreicht und sind etwa doppelt so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady-State etwa 135 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Aliskiren weitgehend im extravaskulären Raum verteilt. Die Bindung von Aliskiren an Plasmaproteine ist mittelstark (47-51%) und konzentrationsunabhängig.

Metabolismus und Elimination

Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 40 Stunden (Bereich von 34-41 Stunden). Der größte Teil von Aliskiren wird unverändert in den Fäzes ausgeschieden (78%). Etwa 1,4% der oralen Gesamtdosis werden metabolisiert. Das für den Metabolismus verantwortliche Enzym ist CYP3A4. Etwa 0,6% der Dosis werden nach oraler Verabreichung im Urin gefunden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 9 l/h.

Linearität/Nichtlinearität

Die Aliskiren-Exposition steigt mit zunehmender Dosis überproportional an. Nach Einmalgabe gilt im Dosisbereich von 75 bis 600 mg, dass eine Verdopplung der Dosis einen ca. 2,3- bzw. 2,6fachen Anstieg der AUC und C_{max} bewirkt. Im „Steady-State“ kann die Nichtlinearität noch ausgeprägter sein. Mechanismen, die für die Abweichung von der Linearität verantwortlich sind, wurden nicht identifiziert. Ein möglicher Mechanismus ist die Sättigung von Transportern am Ort der Resorption oder der hepatobiliären Ausscheidung.

Patientencharakteristika

Aliskiren ist ein wirksames Antihypertensivum zur einmal täglichen Anwendung bei erwachsenen Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Body Mass Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Bei älteren Personen (> 65 Jahre) ist die AUC im Vergleich zu jüngeren um 50% erhöht. Geschlecht, Gewicht und ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Aliskiren.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ermittelt. Nach einer Einzeldosis und im Steady-State waren die relative AUC und C_{max} für Aliskiren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen 0,8- und 2-mal höher als bei gesunden Freiwilligen. Diese beobachteten Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis von Enviage erforderlich, jedoch ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren war bei Patienten mit leichten bis schweren Lebererkrankungen nicht signifikant beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das karzinogene Potenzial wurde in einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen untersucht. Es wurde kein karzinogenes Potenzial festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, aufgetreten bei Ratten unter einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag, waren statistisch nicht signifikant. Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9- bis 11fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Mutagenität von Aliskiren zeigten keinerlei mutagenes Potenzial. Die Untersuchungen beinhalteten *In-vitro*-Tests mit Zellen von Bakterien und Säugetieren und *In-vivo*-Beurteilungen an Ratten.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Aliskiren traten unter einer Dosierung bis zu 600 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf eine embryofetale Toxizität oder Teratogenität auf. Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten unter einer Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Die Dosierung bei Ratten und Kaninchen führte zu systemischen Belastungen, die 1- bis 4- bzw. 5-mal höher waren als die maximale empfohlene Dosis für den Menschen (300 mg).

Sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine Nebenwirkungen auf zentralnervöse, respiratorische oder kardiale Funktionen. Befunde in den Tierstudien zur Toxikologie bei wiederholter Anwendung standen in Übereinstimmung mit dem bekannten lokalen Irritationspotenzial oder den erwarteten pharmakologischen Effekten von Aliskiren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Crospovidon
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Hypromellose
Macrogol
Talkum
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PA/Alu/PVC)

Die Packungen enthalten 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 oder 280 Tabletten.

Die Packungen mit 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) und 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen..

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/406/011-020

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.08.2007

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Version 8.0 beschrieben und in Modul 1.8.1 des Zulassungsantrags dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risiko-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich die Studien und die zusätzlichen Aktivitäten zur Pharmakovigilanz durchzuführen, die im Pharmakovigilanz-Plan der verabschiedeten Version des Risiko-Management-Plans (RMP) vom 30 Mai 2007 in Modul 1.8.2 des Zulassungsantrags und aller folgenden durch den CHMP genehmigten Versionen des RMP dargelegt sind.

Entsprechend der CHMP-Richtlinie für Risiko-Management-Systeme für Humanarzneimittel, sollte der überarbeitete RMP zusammen mit dem nächsten „Periodic Safety Update Report (PSUR)“ eingereicht werden.

Ein überarbeiteter RMP sollte eingereicht werden

- Wenn neue Informationen bekannt werden, die die gegenwärtigen Aussagen zur Sicherheit, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Minimierung des Risikos beeinflussen könnten.
- Innerhalb von 60 Tagen wenn ein wichtiger Meilenstein (zur Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde.
- Auf Anforderung der EMEA.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enviage 150 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
56 Filmtabletten
90 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Enviage 150 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

BLISTERPACKUNG (KALENDERPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enviage 150 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG DER ZWISCHENPACKUNG

FALTSCHACHTEL FÜR ZWISCHENPACKUNG DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enviage 150 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 20 Packungen zu je 14 Filmtabletten.
28 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 3 Packungen zu je 28 Tabletten.
49 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Enviage 150 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR BÜNDELPACKUNGEN (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enviage 150 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Filmtabletten
Bündelpackung mit 3 Packungen zu je 28 Tabletten.
98 Filmtabletten
Bündelpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
280 Filmtabletten
Bündelpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Enviage 150 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enviage 300 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Enviage 300 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

BLISTERPACKUNG (KALENDERPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enviage 300 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG DER ZWISCHENPACKUNG

FALTSCHACHTEL FÜR ZWISCHENPACKUNG DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enviage 300 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 20 Packungen zu je 14 Filmtabletten.
28 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 3 Packungen zu je 28 Tabletten.
30 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 3 Packungen zu je 30 Tabletten.
49 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Enviage 300 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL FÜR BÜNDELPACKUNGEN (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enviage 300 mg Filmtabletten
Aliskiren

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Filmtabletten
Bündelpackung mit 3 Packungen zu je 28 Tabletten.
90 Filmtabletten
Bündelpackung mit 3 Packungen zu je 30 Tabletten.
98 Filmtabletten
Bündelpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
280 Filmtabletten
Bündelpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ARTEN DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Enviage 300 mg

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Enviage 150 mg Filmtabletten Aliskiren

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Enviage und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Enviage beachten?
3. Wie ist Enviage einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Enviage aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST ENVIAGE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Enviage gehört zu einer neuen Klasse von Arzneimitteln, den so genannten Renin-Inhibitoren. Mit Hilfe von Enviage wird ein hoher Blutdruck gesenkt. Renin-Inhibitoren verringern die vom Körper produzierte Menge von Angiotensin II. Angiotensin II bewirkt eine Verengung der Blutgefäße, wodurch der Blutdruck ansteigt. Eine Verringerung der Menge an Angiotensin II bewirkt, dass sich die Blutgefäße entspannen. Dies führt zu einer Senkung des Blutdrucks.

Ein hoher Blutdruck steigert die Arbeitsbelastung von Herz und Arterien. Wenn dieser Zustand lange anhält, können dadurch die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren geschädigt werden, was zu Schlaganfall, Herzversagen, Herzinfarkt oder Nierenversagen führen kann. Wenn der Blutdruck auf einen normalen Wert gesenkt wird, reduziert sich das Risiko für die Entwicklung solcher Erkrankungen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON ENVIAGE BEACHTEN?

Enviage darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Aliskiren oder einen der sonstigen Bestandteile von Enviage sind. Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn Sie während einer Behandlung mit Aliskiren bereits ein Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) hatten.
- während der letzten 6 Schwangerschaftsmonate oder wenn Sie stillen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis verwendet wird), Verapamil (ein Arzneimittel zur Blutdrucksenkung, zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder der Angina pectoris) oder Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen) einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Enviage ist erforderlich

- wenn Sie ein Diuretikum einnehmen (Arzneimittel, die auch als „harntreibende Mittel“ bekannt sind und die Menge an Urin, die Sie ausscheiden, erhöhen).
- wenn Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist.
- wenn Sie ein Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) bekommen.

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, bevor Sie Enviage einnehmen.

Die Anwendung von Enviage bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen. Für Patienten, die älter sind als 65 Jahre, gibt es keine speziellen Dosisempfehlungen.

Bei Anwendung von Enviage mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis ändern oder andere Vorsichtsmaßnahmen einhalten, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel nehmen:

- Arzneimittel, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dies schließt kaliumsparende Diuretika und Kaliumpräparate ein.
- Furosemid, ein Arzneimittel, das zu den als Diuretika oder „harntreibende Arzneimittel“ bekannten Medikamenten gehört und verwendet wird, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen.
- Ketoconazol, ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen.
- Bestimmte Arten von Schmerzmitteln, so genannte nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs).

Bei Einnahme von Enviage zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten Enviage einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten Enviage nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Enviage darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Es ist wichtig, dass Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen, wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder eine Schwangerschaft planen. Sie dürfen nicht stillen, wenn Sie Enviage einnehmen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Möglicherweise fühlen Sie sich schwindlig. Dadurch kann Ihre Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigt werden. Bevor Sie ein Fahrzeug führen, eine Maschine bedienen oder eine andere Tätigkeit ausüben, die Konzentration erfordert, sollten Sie sichergehen, dass Sie wissen, wie Sie auf die Wirkung von Enviage reagieren.

3. WIE IST ENVIAGE EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Enviage immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Personen mit hohem Blutdruck bemerken oft keine Anzeichen dieses Problems. Viele können sich völlig gesund fühlen. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes einnehmen um die besten Ergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern. Halten Sie Ihre Arzttermine ein, auch wenn Sie sich wohl fühlen.

Die übliche Anfangsdosis ist eine 150-mg-Tablette einmal täglich.

Je nachdem, wie Sie auf die Behandlung reagieren, kann Ihr Arzt Ihnen eine höhere Dosis von einer 300-mg-Tablette einmal täglich verordnen. Ihr Arzt kann Enviage zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung eines hohen Blutdrucks verordnen.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, dass Sie die Tabletten mit etwas Wasser einnehmen. Sie sollten Enviage einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten Enviage nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Enviage eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Enviage-Tabletten eingenommen haben, suchen Sie sofort einen Arzt auf. Sie benötigen vielleicht ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Enviage vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von Enviage vergessen haben, holen Sie dies nach, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie danach die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn es jedoch schon fast Zeit für Ihre nächste Dosis ist, nehmen sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Enviage Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten.

Häufig (weniger als 1 von 10 Patienten): Durchfall.

Gelegentlich (weniger als 1 von 100 Patienten): Hautausschlag.

Selten (weniger als 1 von 1.000 Patienten): Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge).

Nicht bekannt (die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Nierenprobleme.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST ENVIAGE AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats. Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Enviage enthält

- Der Wirkstoff ist Aliskiren (als Hemifumarat) 150 mg.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat, Macrogol, mikrokristalline Cellulose, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

Wie Enviage aussieht und Inhalt der Packung

Enviage 150 mg Filmtabletten sind hellrosa, bikonvexe, runde Tabletten mit dem Aufdruck „IL“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Enviage ist in Packungen zu 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 oder 280 Tabletten erhältlich. Die Packungen mit 84 (3x28), 98 (2x49) und 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen. Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land erhältlich.

Inhaber der Zulassung

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

Hersteller

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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.
Tel.: +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

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

România

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

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 693370

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Enviage 300 mg Filmtabletten Aliskiren

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Enviage und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Enviage beachten?
3. Wie ist Enviage einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Enviage aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST ENVIAGE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Enviage gehört zu einer neuen Klasse von Arzneimitteln, den so genannten Renin-Inhibitoren. Mit Hilfe von Enviage wird ein hoher Blutdruck gesenkt. Renin-Inhibitoren verringern die vom Körper produzierte Menge von Angiotensin II. Angiotensin II bewirkt eine Verengung der Blutgefäße, wodurch der Blutdruck ansteigt. Eine Verringerung der Menge an Angiotensin II bewirkt, dass sich die Blutgefäße entspannen. Dies führt zu einer Senkung des Blutdrucks.

Ein hoher Blutdruck steigert die Arbeitsbelastung von Herz und Arterien. Wenn dieser Zustand lange anhält, können dadurch die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren geschädigt werden, was zu Schlaganfall, Herzversagen, Herzinfarkt oder Nierenversagen führen kann. Wenn der Blutdruck auf einen normalen Wert gesenkt wird, reduziert sich das Risiko für die Entwicklung solcher Erkrankungen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON ENVIAGE BEACHTEN?

Enviage darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Aliskiren oder einen der sonstigen Bestandteile von Enviage sind. Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn Sie während einer Behandlung mit Aliskiren bereits ein Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) hatten.
- während der letzten 6 Schwangerschaftsmonate oder wenn Sie stillen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis verwendet wird), Verapamil (ein Arzneimittel zur Blutdrucksenkung, zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder der Angina pectoris) oder Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen) einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Enviage ist erforderlich

- wenn Sie ein Diuretikum einnehmen (Arzneimittel, die auch als „harntreibende Mittel“ bekannt sind und die Menge an Urin, die Sie ausscheiden, erhöhen).
- wenn Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist.
- wenn Sie ein Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) bekommen.

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, bevor Sie Enviage einnehmen.

Die Anwendung von Enviage bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen. Für Patienten, die älter sind als 65 Jahre, gibt es keine speziellen Dosisempfehlungen.

Bei Anwendung von Enviage mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis ändern oder andere Vorsichtsmaßnahmen einhalten, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel nehmen:

- Arzneimittel, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dies schließt kaliumsparende Diuretika und Kaliumpräparate ein.
- Furosemid, ein Arzneimittel, das zu den als Diuretika oder „harntreibende Arzneimittel“ bekannten Medikamenten gehört und verwendet wird, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen.
- Ketoconazol, ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen.
- Bestimmte Arten von Schmerzmitteln, so genannte nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs).

Bei Einnahme von Enviage zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten Enviage einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten Enviage nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Enviage darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Es ist wichtig, dass Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen, wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder eine Schwangerschaft planen. Sie dürfen nicht stillen, wenn Sie Enviage einnehmen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Möglicherweise fühlen Sie sich schwindlig. Dadurch kann Ihre Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigt werden. Bevor Sie ein Fahrzeug führen, eine Maschine bedienen oder eine andere Tätigkeit ausüben, die Konzentration erfordert, sollten Sie sichergehen, dass Sie wissen, wie Sie auf die Wirkung von Enviage reagieren.

3. WIE IST ENVIAGE EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Enviage immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Personen mit hohem Blutdruck bemerken oft keine Anzeichen dieses Problems. Viele können sich völlig gesund fühlen. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes einnehmen um die besten Ergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern. Halten Sie Ihre Arzttermine ein, auch wenn Sie sich wohl fühlen.

Die übliche Anfangsdosis ist eine 150-mg-Tablette einmal täglich.

Je nachdem, wie Sie auf die Behandlung reagieren, kann Ihr Arzt Ihnen eine höhere Dosis von einer 300-mg-Tablette einmal täglich verordnen. Ihr Arzt kann Enviage zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung eines hohen Blutdrucks verordnen.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, dass Sie die Tabletten mit etwas Wasser einnehmen. Sie sollten Enviage einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten Enviage nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Enviage eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Enviage-Tabletten eingenommen haben, suchen Sie sofort einen Arzt auf. Sie benötigen vielleicht ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Enviage vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von Enviage vergessen haben, holen Sie dies nach, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie danach die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn es jedoch schon fast Zeit für Ihre nächste Dosis ist, nehmen sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Enviage Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten.

Häufig (weniger als 1 von 10 Patienten): Durchfall.

Gelegentlich (weniger als 1 von 100 Patienten): Hautausschlag.

Selten (weniger als 1 von 1.000 Patienten): Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge).

Nicht bekannt (die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Nierenprobleme.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST ENVIAGE AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats. Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Enviage enthält

- Der Wirkstoff ist Aliskiren (als Hemifumarat) 300 mg.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat, Macrogol, mikrokristalline Cellulose, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

Wie Enviage aussieht und Inhalt der Packung

Enviage 300 mg Filmtabletten sind hellrote, bikonvexe, ovale Tabletten mit dem Aufdruck „IU“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Enviage ist in Packungen zu 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 oder 280 Tabletten erhältlich. Die Packungen mit 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) und 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen.. Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land erhältlich

Inhaber der Zulassung

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

Hersteller

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

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

România

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

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im