

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enviage 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Heleroosa, kaksikkumer, ümmargune tablett, mille ühel poolel on märged „IL” ja teisel „NVR”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enviage soovitatav annus on 150 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust, võib annust suurendada 300 mg-ni üks kord ööpäevas.

Antihüpertensiivne toime ilmneb kahe nädala jooksul (85...90%) pärast ravi alustamist annuses 150 mg üks kord ööpäevas.

Enviage't võib kasutada monoteraapiana või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Enviage't tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Enviage't ei tohi võtta koos greipfruudi mahlaga.

Neerukahjustus

Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja algannust muuta.

Lapsed (alla 18-aastased)

Enviage't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.

Raseduse esimene ja teine trimester (vt lõik 4.6).

Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga, mis on tugev P-gp inhibiitor ja teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (kinidiin, verapamiil) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi ajal aliskireeniga esineb suurenenud hüperkaleemia risk patsientidel, kes saavad teisi reniin-angiotensiini süsteemi (RAS) inhibeerivaid ravimeid ja/või kellel on vähenenud neerufunktsioon ja/või *diabetes mellitus*.

Tõsise kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni [NYSA] klass III-IV).

Tugeva ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Enviage'ga katkestada.

Angioödeem

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi. Angioödeemi tekkimisel tuleb Enviage kasutamine kohe lõpetada ning alustada sobivat ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Keele, glotise või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Väljendunud naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega (nt diureetikumi suuri annuseid saavatel) patsientidel võib Enviage-ravi alustamise järgselt tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. See seisund tuleb korrigeerida enne Enviage manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all.

Neerukahjustus

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud Enviage kasutamist hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ või $1,70 \text{ mg/dl}$ naistel ja $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ või $2,00 \text{ mg/dl}$ meestel ja/või glomerulaarfiltratsiooni kiirus $< 30 \text{ ml/min}$), anamneesis dialüüs, nefrootiline sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Raske neerukahjustusega hüpertensiivsete patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik, kuna Enviage kohta ohutusandmed puuduvad.

Nagu teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, tuleb ka aliskireeni manustamisega olla ettevaatlik, kui samaaegselt esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüpovoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus või neeruhaigus. Müügiloo saamise järgselt on teatatud aliskireeniravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Enviage kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel suurenenud risk neerupuudulikkuse ja akuutse neerukahjustuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid

Ketokonasooli 200 mg manustamine koos 300 mg aliskireeniga viis aliskireeni AUC 76% suurenemiseni, P-gp inhibiitorid nagu ketokonasool peaksid koekontsentratsiooni rohkem suurendama kui plasmakontsentratsiooni. Seetõttu tuleb aliskireeni ja P-gp keskmise tugevusega inhibiitorite, nagu ketokonasool samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Enviage'i puuduvad teadaolevad kliiniliselt olulised koostoimed ravimitega, mida sageli kasutatakse hüpertensiooni või diabeedi raviks.

Ravimid, mida on uuritud kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, pioglitagoon, allopurinool, isosorbiid-5-mononitraat, ramipriil ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.

Aliskireeni manustamisel koos valsartaani ($\downarrow$ 28%), metformiini ($\downarrow$ 28%), amlodipiini ($\uparrow$ 29%) või tsimetidiiniga ($\uparrow$ 19%) muutus Enviage $C_{\max}$ või AUC 20...30%. Koos atorvastatiiniga manustamisel suurenesid Enviage püsikontsentratsiooni faasi AUC ja $C_{\max}$ 50%. Enviage samaaegsel manustamisel puudus oluline mõju atorvastatiini, valsartaani, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta Enviage või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.

Enviage võib veidi vähendada digoksiini biosaadavust.

Esialgsed andmed näitavad, et irbesartaaniga võib väheneda Enviage AUC ja $C_{\max}$.

Katseloomadel on kindlaks tehtud, et Enviage biosaadavusel on määrava tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada Enviage biosaadavust.

CYP450-ga seotud koostoimed

Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoensüüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Mistõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite süsteemset ekspositsiooni, mis inhibeerivad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega vastastikkust mõju CYP450 isoensüümide inhibitsioonist või induksioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeerivad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni ekspositsiooni (vt. all P-glükoproteiiniga seotud koostoimed).

P-glükoproteiiniga seotud koostoimed

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni soolde imendumises ja sapi erituses. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seega vähendada Enviage biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka substraatide valikut koe omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid

Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini või tsimetidiiniga. Koos atorvastatiiniga (80 mg) manustamisel suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni seisundi AUC ja $C_{\max}$ 50%.

Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid

Ketokonasooli (200 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC ja $C_{\max}$) 80% suurenemiseni. Prekliinilised uuringud näitavad, et aliskireeni ja ketokonasooli samaaegsel manustamisel suureneb aliskireeni imendumine seedetraktist ning väheneb eritumine sapiga. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli toimele peaks jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Siiski, P-gp inhibiitorid peaksid koekontsentratsiooni rohkem suurendama kui plasmakontsentratsiooni. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel ketokonasooli või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (itrakonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

Tugevad P-gp inhibiitorid

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toime suureneb 75 mg aliskireeni $C_{\max}$ umbes 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Kasv võib olla kõrgem suuremate aliskireeni annuste korral. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Furosemiid

Kui aliskireeni manustati koos furosemiidiga, vähenesid furosemiidi AUC ja $C_{\max}$ vastavalt 28% ja 49%. Seetõttu on furosemiidravi alustamisel ja annuse kohandamisel soovitatav, et ravitoime oleks jälgitud, et vältida liiga väikese annuse kasutamist vedeliku ülekoormuse kliinilistes situatsioonides.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVAd)

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega võivad MSPVAd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja MSPVAd samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab aliskireeni kombineerimisel MSPVAdega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

Kaalium ja kaaliumisäästvad diureetikumid

Teiste reniini-angiotensiini süsteemi mõjutavate ainete kasutamiskogemuse põhjal võib kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide, kaaliumit sisaldavate soolaasendajate või teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariini) samaaegsel kasutamisel suureneda kaaliumisisaldus seerumis. Kui nende samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik.

Greipfruudi mahl

Andmete vähesuse tõttu ei saa välistada võimalikku koostoimet greipfruudi mahla ja aliskireeni vahel. Enviage't ei tohi võtta koos greipfruudi mahlaga.

Varfariin

Enviage mõju varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

Toit

Suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt vähendanud Enviage imendumist.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Enviage kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Rottidel ja küülikutel ei olnud Enviage teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAS'i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarengute ja vastsündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt RAS'i mõjutavaid ravimeid, ei tohi Enviage kasutada raseduse esimese trimestri ajal või rasedust planeerivatel naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3). RAS'i mõjutavaid ravimeid määravad arstid peaksid viljakas eas naised teavitama nende ravimitega seotud võimalikust ohust raseduse ajal. Kui ravi ajal ilmneb rasedus, tuleb Enviage kasutamine järelikult lõpetada.

Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen eritub rinnapiima. Enviage eritus lakteerivate rottide piima. Seetõttu ei ole ravimi kasutamine imetavatel naistel soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ent autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meeles pidada, et igasugune antihüpertensiivne ravi võib mõnikord põhjustada pearinglust või väsimust. Enviage ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Enviage ohutust on hinnatud enam kui 7800 patsiendil, kellest enam kui 2300 on ravi saanud üle 6 kuu ja enam kui 1200 üle 1 aasta. Kõrvaltoimete esinemissagedusel ei olnud seost soo, vanuse, kehamassi indeksi, rassi ega etnilise kuuluvusega. Enviage-ravi puhul oli kuni 300 mg annuseni kõrvaltoimete üldine esinemissagedus sarnane platseeboga. Kõrvaltoimed on üldiselt olnud kerged ja mööduva iseloomuga ning on vaid harva vajanud ravi katkestamist. Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus.

Kõha esinemissagedus oli sarnane platseebot (0,6%) ja Enviage-ravi (0,9%) saanud patsientidel.

Kõrvaltoimed (tabel 1) on liigitatud esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedasemast ning kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), sealhulgas üksikjuhud. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1

Seedetrakti häired	
Sage:	Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt:	Lööve
Harv:	Angioödeem

Ravi ajal Enviage'ga on esinenud angioödeemi. Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis angioödeem ravi ajal Enviage'ga harva ning esinemissagedus oli võrreldav platseebo või hüdroklorotiasiidiga. Müügiloa saamise järgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest (esinemissagedus teadmata). Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised allergilisele reaktsioonile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse) (vt lõik 4.4).

Laboratoorsed leiud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis Enviage manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud Enviage'l kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhuga triglütseriidide, tühja kõhuga glükoosi- või kusihappe sisaldusele.

Hemoglobiin ja hematokrit: Täheldati hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheldatakse ka teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiini retseptorite blokaatorid.

Seerumi kaaliumisisaldus: Seerumi kaaliumisisalduse suurenemine oli vähene ja tekkis harva arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel, kes said raviks ainult Enviage't (0,9% võrreldes 0,6%-ga platseebo puhul). Seerumi kaaliumisisalduse suurenemist esines aga sagedamini (5,5%) uuringus, kus Enviage't kasutati kombinatsioonis AKE inhibiitoriga suhkurtõve patsientidel. Seetõttu tuleb kõigi RAS süsteemi mõjutavate ravimite kasutamisel neeruhaigusi, südamepuudulikkust või *diabetes mellitus*'t põdevatel patsientidel jälgida elektrolüütide sisaldust ja neerufunktsiooni.

Müügiloa saamise järgselt on teatatud neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest riskigrupi patsientidel (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Ravimi üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. Üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega. Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleb alustada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Reniini inhibiitor, ATC-kood: C09XA02

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen reniin-angiotensiini süsteemi aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ja vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAS'i inhibeerivad ained (AKE inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB)) põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireen-ravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva mõju kliiniline tähtsus.

Hüpertensioon

Hüpertensiivsetel patsientidel viis Enviage 150 mg ja 300 mg annuste üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli keskmine maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiivne toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Enviage kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Enviage monoteeraapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiivsete ravimite rühmadega (AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotiasiid – HCTZ) võrreldes langetas Enviage 300 mg süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimel 12 ravinädala möödudes. Suhkurtõvega hüpertensiivsetel patsientidel oli Enviage monoteeraapia ohutu ja efektiivne.

Kombinatsioonravi uuringud on olemas Enviage lisamisel hüdroklorotiasiidile (diureetikum), ramipriilile (AKE inhibiitor), amlodipiinile (kaltsiumikanali blokaator), valsartaanile (angiotensiini retseptori antagonist) ja atenoloolile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid hästi talutavad. Hüdroklorotiasiidile ja ramipriilile lisamisel kutsus Enviage esile aditiivse vererõhku langetava toime. Patsientidel, kellel ei olnud saavutatud piisavat ravivastust 5 mg kaltsiumikanali blokaatori amlodipiini kasutamisel, tagas 150 mg Enviage lisamine vererõhku langetava toime, mis saavutati sarnaselt amlodipiini annuse suurendamisega 10 mg-ni, kuid tursete esinemissagedus oli väiksem (aliskireen 150 mg/amlodipiin 5 mg 2,1% vs. amlodipiin 10 mg 11,2%). Kombinatsiooni mõju määravas spetsiaalse ülesehitusega uuringus kutsus Enviage koos valsartaaniga (angiotensiini retseptori antagonist) esile aditiivse antihüpertensiivse toime.

Ülekaalulistel hüpertensiivsetel patsientidel, kellel ei saavutatud piisavat ravivastust HCTZ 25 mg kasutamisel, tagas 300 mg Enviage lisamine täiendava vererõhu languse, mis oli võrreldav 300 mg irbesartaani või 10 mg amlodipiini lisamisel saavutatud toimega. Suhkurtõvega hüpertensiivsetel patsientidel viis Enviage lisamine ramipriilravile täiendava vererõhu languseni, samal ajal kui Enviage ja ramipriili kombinatsiooni kasutamisel oli kõha esinemissagedus väiksem (1,8%) kui ramipriili kasutamisel (4,7%).

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsisagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said Enviage't monoteraapiana. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt (< 1%) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

3-kuulises uuringus, kus osales 302 kerge stabiilse südamepuudulikkusega patsienti, kes said standardravi stabiilse südamepuudulikkuse korral, said lisaks Enviage 150 mg'i, mis osutus hästi talutavaks. B-tüüpi natriureetilise peptiidi (BNP) tasemed langesid Enviage poolel 25%, võrreldes platseeboga. Selle languse kliiniline tähtsus on siiski teadmata.

6-kuulises uuringus, kus osales 599 hüpertensiooniga, II tüüpi diabeediga ja nefropaatiaga patsienti, kes said 100 mg losartaani ja optimeeritud antihüpertensiivset foonravi, viis Enviage 300 mg'i lisamine 20%-lise albumiin:kreatiniini suhte languseni uriinis (UACR), võrreldes platseeboga, 58 mg/mmol-lt 46 mg/mmol-le. Patsientide hulk, kellel albumiini ja kreatiniini suhe uriinis vähenes algpunktist lõpp-punktini vähemalt 50%-i võrra, oli Enviage korral 24,7% ja platseeboga korral 12,5%. UACR-i languse kliinilist tähtsust ei ole kindlaks tehtud, kuna puudus toime vererõhule. Enviage ei mõjutanud kreatiniini seerumi kontsentratsiooni, aga oli seotud kaaliumi seerumi kontsentratsiooni $\geq 6,0$ mmol/l suurenenud sagedusega (4,2% võrreldes 1,9% platseebol), kuigi see ei olnud statistiliselt tähelepanuväärne.

Enviage kasulik toime suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele ning sihtorgani kahjustusele on praegu teadmata.

Südame elektrofüsioloogia

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Kõrge rasvasisaldusega toit vähendab C_{max} kuni 85% ja AUC kuni 70%. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

Metabolism ja eliminatsioon

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguannusest metaboliseeritakse. Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Aliskireeni ekspositsioon suureneb ebaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja C_{max} vastavalt ~2,3 ja 2,6 kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mitte-lineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumiskohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

Patsientide erirühmad

Aliskireen on efektiivne üks kord päevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel, mille toime ei sõltu soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Eakatel inimestel (> 65 aastased) on AUC 50% kõrgem kui noortel. Sugu, kehakaal ja etniline kuuluvus ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral aliskireeni farmakokineetikat.

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja C_{max} olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja Enviage algannust muuta, ent raske neerukahjustusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeenset potentsiaali on hinnatud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil on teadaolev ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskestas kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensusuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes. Uuringud hõlmasid *in vitro* analüüse bakteri- ja imetajarakkudega ning *in vivo* uuringuid rottidel.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnunud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate süsteemse ekspositsiooni väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Farmakoloogilised ohutusuurinud ei näidanud ühtki kõrvatoimet närvi-, hingamis- või kardiovaskulaarfunktsioonidele. Toimed loomadel korduva annusega toksilisuse uuringutes olid kooskõlas teadaoleva lokaalse ärritava toimega või aliskireeni oodatava farmakoloogilise toimega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Hüpromelloos
Makrogool
Talk
Must raudoksiid (E 172)
Punane raudoksiid (E 172)
Titaandioksiid (E 171)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PA/Alu/PVC blistrid

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 või 280 tabletti pakendis.

84 (3x28), 98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti multipakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/406/001-010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

22.08.2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enviage 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Helepunane, kaksikkumer, ovaalne tablett, mille ühel poolel on märged „IU” ja teisel „NVR”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enviage soovitatav annus on 150 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust, võib annust suurendada 300 mg-ni üks kord ööpäevas.

Antihüpertensiivne toime ilmneb kahe nädala jooksul (85...90%) pärast ravi alustamist annuses 150 mg üks kord ööpäevas.

Enviage't võib kasutada monoteraapiana või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Enviage't tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Enviage't ei tohi võtta koos greipfruudi mahlaga.

Neerukahjustus

Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja algannust muuta.

Lapsed (alla 18-aastased)

Enviage't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.

Raseduse esimene ja teine trimester (vt lõik 4.6).

Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga, mis on tugev P-gp inhibiitor ja teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (kinidiin, verapamiil) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi ajal aliskireeniga esineb suurenenud hüperkaleemia risk patsientidel, kes saavad teisi reniin-angiotensiini süsteemi (RAS) inhibeerivaid ravimeid ja/või kellel on vähenenud neerufunktsioon ja/või *diabetes mellitus*.

Tõsise kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni [NYSA] klass III-IV).

Tugeva ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Enviage'ga katkestada.

Angioödeem

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi. Angioödeemi tekkimisel tuleb Enviage kasutamine kohe lõpetada ning alustada sobivat ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Keele, glotise või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Väljendunud naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega (nt diureetikumi suuri annuseid saavatel) patsientidel võib Enviage-ravi alustamise järgselt tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. See seisund tuleb korrigeerida enne Enviage manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all.

Neerukahjustus

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud Enviage kasutamist hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ või $1,70 \text{ mg/dl}$ naistel ja $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ või $2,00 \text{ mg/dl}$ meestel ja/või glomerulaarfiltratsiooni kiirus $< 30 \text{ ml/min}$), anamneesis dialüüs, nefrootiline sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Raske neerukahjustusega hüpertensiivsete patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik, kuna Enviage kohta ohutusandmed puuduvad.

Nagu teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, tuleb ka aliskireeni manustamisega olla ettevaatlik, kui samaaegselt esinevad neerutalitluse häireid soodustavad tegurid, nagu hüpovoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus või neeruhaigus. Müügiloo saamise järgselt on teatatud aliskireeniravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Enviage kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel suurenenud risk neerupuudulikkuse ja akuutse neerukahjustuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid

Ketokonasooli 200 mg manustamine koos 300 mg aliskireeniga viis aliskireeni AUC 76% suurenemiseni, P-gp inhibiitorid nagu ketokonasool peaksid koekontsentratsiooni rohkem suurendama kui plasmakontsentratsiooni. Seetõttu tuleb aliskireeni ja P-gp keskmise tugevusega inhibiitorite, nagu ketokonasool samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Enviage'i puuduvad teadaolevad kliiniliselt olulised koostoimed ravimitega, mida sageli kasutatakse hüpertensiooni või diabeedi raviks.

Ravimid, mida on uuritud kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenolool, tselekoksiib, pioglitagoon, allopurinool, isosorbiid-5-mononitraat, ramipriil ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.

Aliskireeni manustamisel koos valsartaani ($\downarrow 28\%$), metformiini ($\downarrow 28\%$), amlodipiini ($\uparrow 29\%$) või tsimetidiiniga ($\uparrow 19\%$) muutus Enviage $C_{\max}$ või AUC 20...30%. Koos atorvastatiiniga manustamisel suurenesid Enviage püsikontsentratsiooni faasi AUC ja $C_{\max}$ 50%. Enviage samaaegsel manustamisel puudus oluline mõju atorvastatiini, valsartaani, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta Enviage või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.

Enviage võib veidi vähendada digoksiini biosaadavust.

Esialgsed andmed näitavad, et irbesartaaniga võib väheneda Enviage AUC ja $C_{\max}$.

Katseloomadel on kindlaks tehtud, et Enviage biosaadavusel on määrava tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada Enviage biosaadavust.

CYP450-ga seotud koostoimed

Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoensüüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Mistõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite süsteemset ekspositsiooni, mis inhibeerivad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega vastastikkust mõju CYP450 isoensüümide inhibitsioonist või induksioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeerivad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni ekspositsiooni (vt. all P-glükoproteiiniga seotud koostoimed).

P-glükoproteiiniga seotud koostoimed

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni soolde imendumises ja sapi erituses. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seega vähendada Enviage biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka substraatide valikut koe omastamisel ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid

Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenolooli, digoksiini, amlodipiini või tsimetidiiniga. Koos atorvastatiiniga (80 mg) manustamisel suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni seisundi AUC ja $C_{\max}$ 50%.

Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid

Ketokonasooli (200 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC ja $C_{\max}$) 80% suurenemiseni. Prekliinilised uuringud näitavad, et aliskireeni ja ketokonasooli samaaegsel manustamisel suureneb aliskireeni imendumine seedetraktist ning väheneb eritumine sapiga. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli toimele peaks jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Siiski, P-gp inhibiitorid peaksid koekontsentratsiooni rohkem suurendama kui plasmakontsentratsiooni. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel ketokonasooli või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (itrakonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

Tugevad P-gp inhibiitorid

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni $C_{\max}$ umbes 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Kasv võib olla kõrgem suuremate aliskireeni annuste korral. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Furosemiid

Kui aliskireeni manustati koos furosemiidiga, vähenesid furosemiidi AUC ja $C_{\max}$ vastavalt 28% ja 49%. Seetõttu on furosemiidravi alustamisel ja annuse kohandamisel soovitatav, et ravitoime oleks jälgitud, et vältida liiga väikese annuse kasutamist vedeliku ülekoormuse kliinilistes situatsioonides.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVAd)

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega võivad MSPVAd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja MSPVAd samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab aliskireeni kombineerimisel MSPVAdega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

Kaalium ja kaaliumisäästvad diureetikumid

Teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ainete kasutamiskogemuse põhjal võib kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide, kaaliumit sisaldavate soolaasendajate või teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariini) samaaegsel kasutamisel suureneka kaaliumisisaldus seerumis. Kui nende samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik.

Greipfruudi mahl

Andmete vähesuse tõttu ei saa välistada võimalikku koostoimet greipfruudi mahla ja aliskireeni vahel. Enviage't ei tohi võtta koos greipfruudi mahlaga.

Varfariin

Enviage mõju varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

Toit

Suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt vähendanud Enviage imendumist.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Enviage kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Rottidel ja külikutel ei olnud Enviage teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAS'i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärengute ja vastsündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt RAS'i mõjutavaid ravimeid, ei tohi Enviage't kasutada raseduse esimese trimestri ajal või rasedust planeerival naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3). RAS'i mõjutavaid ravimeid määravad arstid peaksid viljakas eas naisi teavitama nende ravimitega seotud võimalikust ohust raseduse ajal. Kui ravi ajal ilmneb rasedus, tuleb Enviage kasutamine järelilikult lõpetada.

Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen eritub rinnapiima. Enviage eritus lakteerivate rottide piima. Seetõttu ei ole ravimi kasutamine imetavatel naistel soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ent autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meeles pidada, et igasugune antihüpertensiivne ravi

võib mõnikord põhjustada pearinglust või väsimust. Enviage ei oma märkimisväärsed toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Enviage ohutust on hinnatud enam kui 7800 patsiendil, kellest enam kui 2300 on ravi saanud üle 6 kuu ja enam kui 1200 üle 1 aasta. Kõrvaltoimete esinemissagedusel ei olnud seost soo, vanuse, kehamassi indeksi, rassi ega etnilise kuuluvusega. Enviage-ravi puhul oli kuni 300 mg annuseni kõrvaltoimete üldine esinemissagedus sarnane platseeboga. Kõrvaltoimed on üldiselt olnud kerged ja mööduva iseloomuga ning on vaid harva vajanud ravi katkestamist. Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus.

Köha esinemissagedus oli sarnane platseebot (0,6%) ja Enviage-ravi (0,9%) saanud patsientidel.

Kõrvaltoimed (tabel 1) on liigitatud esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedasemast ning kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), sealhulgas üksikjuhud. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1

Seedetrakti häired	
Sage:	Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt:	Lööve
Harv:	Angioödeem

Ravi ajal Enviage'ga on esinenud angioödeemi. Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis angioödeem ravi ajal Enviage'ga harva ning esinemissagedus oli võrreldav platseebo või hüdroklorotiasiidiga. Müügiloa saamise järgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest (esinemissagedus teadmata). Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised allergilisele reaktsioonile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse) (vt lõik 4.4).

Laboratoorsed leiud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis Enviage manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud Enviage'l kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhuga triglütseriidide, tühja kõhuga glükoosi- või kusihappe sisaldusele.

Hemoglobiin ja hematokrit: Täheldati hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheldatakse ka teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiini retseptorite blokaatorid.

Seerumi kaaliumisisaldus: Seerumi kaaliumisisalduse suurenemine oli vähene ja tekkis harva arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel, kes said raviks ainult Enviage't (0,9% võrreldes 0,6%-ga platseebo puhul). Seerumi kaaliumisisalduse suurenemist esines aga sagedamini (5,5%) uuringus, kus Enviage't kasutati kombinatsioonis AKE inhibiitoriga suhkurtõve patsientidel. Seetõttu tuleb kõigi RAS süsteemi mõjutavate ravimite kasutamisel neeruhaigusi, südamepuudulikkust või *diabetes mellitus*'t põdevatel patsientidel jälgida elektrolüütide sisaldust ja neerufunktsiooni.

Müügiloa saamise järgselt on teatatud neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest riskigrupi patsientidel (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Ravimi üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. Üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega. Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleb alustada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Reniini inhibiitor, ATC-kood: C09XA02

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen reniin-angiotensiini süsteemi aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ja vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAS'i inhibeerivad ained (AKE inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB)) põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireen-ravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva mõju kliiniline tähtsus.

Hüpertensioon

Hüpertensiivsetel patsientidel viis Enviage 150 mg ja 300 mg annuste üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli keskmine maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiivne toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Enviage kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Enviage monoteeraapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiivsete ravimite rühmadega (AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotiasiid – HCTZ) võrreldes langetas Enviage 300 mg süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimel 12 ravinädala möödudes. Suhkurtõvega hüpertensiivsetel patsientidel oli Enviage monoteeraapia ohutu ja efektiivne.

Kombinatsioonravi uuringud on olemas Enviage lisamisel hüdroklorotiasiidile (diureetikum), ramipriilile (AKE inhibiitor), amlodipiinile (kaltsiumikanali blokaator), valsartaanile (angiotensiini retseptori antagonist) ja atenoloolile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid hästi talutavad. Hüdroklorotiasiidile ja ramipriilile lisamisel kutsus Enviage esile aditiivse vererõhku langetava toime. Patsientidel, kellel ei olnud saavutatud piisavat ravivastust 5 mg kaltsiumikanali blokaatori amlodipiini kasutamisel, tagas 150 mg Enviage lisamine vererõhku langetava toime, mis saavutati sarnaselt amlodipiini annuse suurendamisega 10 mg-ni, kuid tursete esinemissagedus oli väiksem (aliskireen 150 mg/amlodipiin 5 mg 2,1% vs. amlodipiin 10 mg 11,2%). Kombinatsiooni mõju määravas spetsiaalse ülesehitusega uuringus kutsus Enviage koos valsartaaniga (angiotensiini retseptori antagonist) esile aditiivse antihüpertensiivse toime.

Ülekaalulistel hüpertensiivsetel patsientidel, kellel ei saavutatud piisavat ravivastust HCTZ 25 mg kasutamisel, tagas 300 mg Enviage lisamine täiendava vererõhu languse, mis oli võrreldav 300 mg irbesartaani või 10 mg amlodipiini lisamisel saavutatud toimega. Suhkurtõvega hüpertensiivsetel patsientidel viis Enviage lisamine ramipriilravile täiendava vererõhu languseni, samal ajal kui Enviage ja ramipriili kombinatsiooni kasutamisel oli kõha esinemissagedus väiksem (1,8%) kui ramipriili kasutamisel (4,7%).

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsisagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said Enviage't monoteraapiana. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt (< 1%) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögiefektita vererõhu või PRA osas.

3-kuulises uuringus, kus osales 302 kerge stabiilse südamepuudulikkusega patsienti, kes said standardravi stabiilse südamepuudulikkuse korral, said lisaks Enviage 150 mg'i, mis osutus hästi talutavaks. B-tüüpi natriureetilise peptiidi (BNP) tasemed langesid Enviage poolel 25%, võrreldes platseeboga. Selle languse kliiniline tähtsus on siiski teadmata.

6-kuulises uuringus, kus osales 599 hüpertensiooniga, II tüüpi diabeediga ja nefropaatiaga patsienti, kes said 100 mg losartaani ja optimeeritud antihüpertensiivset foonravi, viis Enviage 300 mg'i lisamine 20%-lise albumiin:kreatiniini suhte languseni uriinis (UACR), võrreldes platseeboga, 58 mg/mmol-lt 46 mg/mmol-le. Patsientide hulk, kellel albumiini ja kreatiniini suhe uriinis vähenes algpunktist lõpp-punktini vähemalt 50% i võrra, oli Enviage korral 24,7% ja platseeboga korral 12,5%. UACR-i languse kliinilist tähtsust ei ole kindlaks tehtud, kuna puudus toime vererõhule. Enviage ei mõjutanud kreatiniini seerumi kontsentratsiooni, aga oli seotud kaaliumi seerumi kontsentratsiooni $\geq 6,0$ mmol/l suurenenud sagedusega (4,2% võrreldes 1,9% platseebol), kuigi see ei olnud statistiliselt tähelepanuväärne.

Enviage kasulik toime suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele ning sihtorgani kahjustusele on praegu teadmata.

Südame elektrofüsioloogia

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Kõrge rasvasisaldusega toit vähendab C_{max} kuni 85% ja AUC kuni 70%. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

Metabolism ja eliminatsioon

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest koguannusest metaboliseeritakse. Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Aliskireeni ekspositsioon suureneb ebaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja C_{max} vastavalt ~2,3 ja 2,6 kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mitte-lineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumiskohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

Patsientide erirühmad

Aliskireen on efektiivne üks kord päevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel, mille toime ei sõltu soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Eakatel inimestel (> 65 aastased) on AUC 50% kõrgem kui noortel. Sugu, kehakaal ja etniline kuuluvus ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral aliskireeni farmakokineetikat.

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja C_{max} olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja Enviage algannust muuta, ent raske neerukahjustusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeenset potentsiaali on hinnatud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsoole adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil on teadaolev ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskestast kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensusuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes. Uuringud hõlmasid *in vitro* analüüse bakteri- ja imetajarakkudega ning *in vivo* uuringuid rottidel.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnunud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate süsteemse ekspositsiooni väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Farmakoloogilised ohutusuurinud ei näidanud ühtki kõrvatoimet närvi-, hingamis- või kardiovaskulaarfunktsioonidele. Toimed loomadel korduva annusega toksilisuse uuringutes olid kooskõlas teadaoleva lokaalse ärritava toimega või aliskireeni oodatava farmakoloogilise toimega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon
Koloidne veevaba ränidioksiid
Hüpromelloos
Makrogool
Talk
Must raudoksiid (E 172)
Punane raudoksiid (E 172)
Titaandioksiid (E 171)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PA/Alu/PVC blistrid

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 või 280 tabletti pakendis.

84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti multipakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/406/011-020

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

22.08.2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

• **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Retseptiravim.

• **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

• **MUUD TINGIMUSED**

Ravimiohutuse süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimohutuse järelvalve süsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud versioonis 8.0, on loodud ja toimib enne toote turuletulekut ja toote turustamise ajal.

Riski juhtimise plaan

Müügiloa hoidja jätkab uuringute ja ohutusaste tegevustega, mis on toodud ohutusosalases plaanis vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.1. toodud riski juhtimise plaani (RMP) versioonile 30. maist 2007 ja CHMP poolt nõusoleku saanud riski juhtimise plaani muudatustega.

Vastavalt CHMP juhendile tuleb mimesel kasutatavate ravimite puhul uuendatud riski juhtimise plaan esitada samal ajal koos perioodilise ohutusuandega (PSUR).

Lisaks tuleb riski juhtimise plaan esitada

- Kui selgub uus informatsioon, mis võib mõjutada olemasolevat ohutusala spetsifikatsiooni, ohutusala süsteemi või riski juhtimise plaani.
- 60 päeva jooksul alates olulise (ohutusala või riski juhtimise alase) info saamisest.
- EMEA nõudel.

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enviage 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enviage 150 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

BLISTER (KALENDERPAKEND)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enviage 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKENDITE VAHEKARP (ILMA BLUE BOX'ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enviage 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.
28 õhukese polümeerikattega tabletti
3 pakendist (igas 28 tabletti) koosneva multipakendi komponent.
49 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enviage 150 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKENDITE KARP (KOOS BLUE BOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enviage 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

84 õhukese polümeerikattega tabletti
3 pakendist (igas 28 tabletti) koosnev multipakend.
98 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend.
280 õhukese polümeerikattega tabletti
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enviage 150 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enviage 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enviage 300 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

BLISTER (KALENDERPAKEND)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enviage 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKENDITE VAHEKARP (ILMA BLUE BOX'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enviage 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.
28 õhukese polümeerikattega tabletti
3 pakendist (igas 28 tabletti) koosneva multipakendi komponent.
30 õhukese polümeerikattega tabletti
3 pakendist (igas 30 tabletti) koosneva multipakendi komponent.
49 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enviage 300 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKENDITE KARP (KOOS BLUE BOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enviage 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Aliskireen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

84 õhukese polümeerikattega tabletti
3 pakendist (igas 28 tabletti) koosnev multipakend.
90 õhukese polümeerikattega tabletti
3 pakendist (igas 30 tabletti) koosnev multipakend.
98 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend.
280 õhukese polümeerikattega tabletti
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enviage 300 mg

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Enviage 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Aliskireen

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Enviage ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Enviage võtmist
3. Kuidas Enviage't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enviage't säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON ENVIAGE JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Enviage kuulub uude ravimite rühma, mida nimetatakse reniini inhibiitoriteks. Enviage aitab langetada kõrge vererõhku. Reniini inhibiitorid vähendavad angiotensiin II sisaldust organismis. Angiotensiin II põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Angiotensiin II hulga vähendamine võimaldab veresoontel lõõgastuda, mille tulemusena alaneb vererõhk.

Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite töökoormust. Kui see kestab pikka aega, võib see kahjustada aju-, südame- ja neeruveresooni ning selle tagajärjel võivad tekkida insult, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt või neerupuudulikkus. Vererõhu langetamine normiväärtusteni vähendab riski nende häirete tekkeks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE ENVIAGE VÕTMIST

Ärge võtke Enviage't

- kui te olete allergiline (ülitundlik) aliskireeni või Enviage mõne koostisosa suhtes. Kui te arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt.
- kui teil on varem esinenud aliskireeni kasutamise ajal angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse).
- raseduse viimase 6 kuu jooksul või kui te toidate last rinnaga.
- kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise järgselt organi äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste haiguste korral, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit) või verapamiili (ravim, mida kasutatakse vererõhu alandamiseks, südamerütmi korrigeerimiseks või rinnaangiini raviks) või kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Enviage

- kui te võtate diureetikumi (teatud tüüpi ravim, mida nimetatakse ka „vett väljavivateks” tablettideks ja mis suurendab uriinieritust).
- kui teil esinevad neerutalitluse häired.
- kui teil on varem esinenud angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse).

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, öelge seda arstile enne Enviage võtmist.

Enviage't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.
65-aastastele või vanematele patsientidele erisoovitused puuduvad.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kui te võtate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest, võib teie arstil olla vajadus muuta annust ja/või rakendada muid ettevaatusabinõusid:

- ravimid, mis suurendavad kaaliumi sisaldust teie veres. Nende hulka kuuluvad kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid.
- furosemiid, mis kuulub diureetikumide ehk "vett väljaviiivate" ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks.
- ketokonasool (seenhaiguste ravim).
- teatud tüüpi valuvaigistid nagu mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA).

Enviage võtmine koos toidu ja joogiga

Te peate Enviage't võtma koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Enviage't ei tohi võtta koos greipfruudi mahlaga.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Enviage't, kui te olete rase. Kui te arvate, et võite olla rase või planeerite rasedust, pidage otsekohe nõu oma arstiga. Ärge toitke last rinnaga, kui te võtate Enviage't.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teil võib tekkida pearinglus, mis võib mõjutada keskendumisvõimet. Enne autojuhtimist, masinatega töötamist või muude keskendumist nõudvate tegevuste sooritamist veenduge, et te teate, kuidas Enviage teile mõjub.

3. KUIDAS ENVIAGE'T VÕTTA

Võtke Enviage't alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud võivad ennast küllalt hästi tunda. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

Tavaline algannus on üks 150 mg tablett üks kord ööpäevas.

Sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite, võib arst määrata teile suurema annuse – ühe 300 mg tableti üks kord ööpäevas. Arst võib määrata Enviage koos teiste kõrgevererõhu ravimitega.

Manustamisviis

Tablette on soovitatav võtta koos väheses veega. Te peate Enviage't võtma koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Enviage't ei tohi võtta koos greipfruudi mahlaga.

Kui te võtate Enviage't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Enviage tablette, pidage otsekohe nõu arstiga. Te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate Enviage't võtta

Kui te unustate Enviage annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ent kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Enviage põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sage (vähem kui ühel patsiendil 10-st): Kõhulahtisus.

Aeg-ajalt (vähem kui ühel patsiendil 100-st): Nahalööve.

Harv (vähem kui ühel patsiendil 1000-st): Angioödeem (hingamis- või neelamisraskused või näo, käte, ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): Neeruhäired.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS ENVIAGE'T SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Enviage't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6. LISAINFO

Mida Enviage sisaldab

- Toimeaine on aliskireen (hemifumaraadina) 150 mg
- Abiained on krospovidoon, hüpromelloos, magneesiumstearaat, makrogool, mikrokristalne tselluloos, povidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk, titaandioksiid (E 171), must raudoksiid (E 172), punane raudoksiid (E 172).

Kuidas Enviage välja näeb ja pakendi sisu

Enviage 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosad, kaksikkumerad ümmargused tabletid, mille ühel poolel on märged „IL” ja teisel „NVR”.

Enviage tablette on 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 või 280 tk pakendis. 84 (3x28), 98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti sisaldavad pakendid on multipakendid. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

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

Infoleht on viimati koostõlastatud

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Enviage 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Aliskireen

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Enviage ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Enviage võtmist
3. Kuidas Enviage't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enviage't säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON ENVIAGE JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Enviage kuulub uude ravimite rühma, mida nimetatakse reniini inhibiitoriteks. Enviage aitab langetada kõrge vererõhku. Reniini inhibiitorid vähendavad angiotensiin II sisaldust organismis. Angiotensiin II põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Angiotensiin II hulga vähendamine võimaldab veresoontel lõõgastuda, mille tulemusena alaneb vererõhk.

Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite töökoormust. Kui see kestab pikka aega, võib see kahjustada aju-, südame- ja neeruveresooni ning selle tagajärjel võivad tekkida insult, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt või neerupuudulikkus. Vererõhu langetamine normiväärtusteni vähendab riski nende häirete tekkeks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE ENVIAGE VÕTMIST

Ärge võtke Enviage't

- kui te olete allergiline (ülitundlik) aliskireeni või Enviage mõne koostisosa suhtes. Kui te arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt.
- kui teil on varem esinenud aliskireeni kasutamise ajal angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse).
- raseduse viimase 6 kuu jooksul või kui te toidate last rinnaga.
- kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise järgselt organi äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste haiguste korral, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit) või verapamiili (ravim, mida kasutatakse vererõhu alandamiseks, südamerütmi korrigeerimiseks või rinnaangiini raviks) või kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Enviage

- kui te võtate diureetikumi (teatud tüüpi ravim, mida nimetatakse ka „vett väljavivateks” tablettideks ja mis suurendab uriinieritust).
- kui teil esinevad neerutalitluse häired.
- kui teil on varem esinenud angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse).

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, öelge seda arstile enne Enviage võtmist.

Enviage't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.
65-aastastele või vanematele patsientidele erisoovitused puuduvad.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kui te võtate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest, võib teie arstil olla vajadus muuta annust ja/või rakendada muid ettevaatusabinõusid:

- ravimid, mis suurendavad kaaliumi sisaldust teie veres. Nende hulka kuuluvad kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid.
- furosemiid, mis kuulub diureetikumide ehk "vett väljaviiivate" ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks.
- ketokonasool (seenhaiguste ravim).
- teatud tüüpi valuvaigistid nagu mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA).

Enviage võtmine koos toidu ja joogiga

Te peate Enviage't võtma koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Enviage't ei tohi võtta koos greipfruudi mahlaga.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Enviage't, kui te olete rase. Kui te arvate, et võite olla rase või planeerite rasedust, pidage otsekohe nõu oma arstiga. Ärge toitke last rinnaga, kui te võtate Enviage't.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teil võib tekkida pearinglus, mis võib mõjutada keskendumisvõimet. Enne autojuhtimist, masinatega töötamist või muude keskendumist nõudvate tegevuste sooritamist veenduge, et te teate, kuidas Enviage teile mõjub.

3. KUIDAS ENVIAGE'T VÕTTA

Võtke Enviage't alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud võivad ennast küllalt hästi tunda. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

Tavaline algannus on üks 150 mg tablett üks kord ööpäevas.

Sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite, võib arst määrata teile suurema annuse – ühe 300 mg tableti üks kord ööpäevas. Arst võib määrata Enviage koos teiste kõrgevererõhu ravimitega.

Manustamisviis

Tablette on soovitatav võtta koos vähese veega. Te peate Enviage't võtma koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Enviage't ei tohi võtta koos greipfruudi mahlaga.

Kui te võtate Enviage't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Enviage tablette, pidage otsekohe nõu arstiga. Te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate Enviage't võtta

Kui te unustate Enviage annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ent kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Enviage põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sage (vähem kui ühel patsiendil 10-st): Kõhulahtisus.

Aeg-ajalt (vähem kui ühel patsiendil 100-st): Nahalööve.

Harv (vähem kui ühel patsiendil 1000-st): Angioödeem (hingamis- või neelamisraskused või näo, käte, ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): Neeruhäired.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS ENVIAGE'T SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Enviage't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6. LISAINFO

Mida Enviage sisaldab

- Toimeaine on aliskireen (hemifumaraadina) 300 mg
- Abiained on krosповidoon, hüpromelloos, magneesiumstearaat, makrogool, mikrokristalne tselluloos, povidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk, titaandioksiid (E 171), must raudoksiid (E 172), punane raudoksiid (E 172).

Kuidas Enviage välja näeb ja pakendi sisu

Enviage 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helepunased, kaksikkumerad, ovaalsed tabletid, mille ühel poolel on märg „IU” ja teisel „NVR”.

Enviage tablette on 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 või 280 tk pakendis. 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti sisaldavad pakendid on multipakendid. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

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

Infoleht on viimati koostõlastatud

Ravimil on müügiluba lõppenud