

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Enviage 150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rond, biconvexe, rose clair, portant l'inscription « IL » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose recommandée d'Enviage est de 150 mg une fois par jour. Chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, la posologie peut être augmentée jusqu'à 300 mg une fois par jour.

L'effet antihypertenseur est notable dans les deux semaines (85 à 90 %) suivant l'initiation du traitement avec une dose de 150 mg une fois par jour.

Enviage peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Enviage doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Enviage ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à sévère (voir rubrique 5.2).

Patients âgés (plus de 65 ans)

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

Enviage ne doit pas être utilisé chez l'enfant et les adolescents en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.

Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).

L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine, un inhibiteur hautement puissant de la gp-P, ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (quinidine, vérapamil) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients recevant d'autres médicaments inhibant le système rénine-angiotensine (SRA), et/ou les patients ayant une fonction rénale altérée ou un diabète ont un risque accru d'hyperkaliémie durant le traitement par aliskiren.

L'aliskiren doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère (classe fonctionnelle III-IV de la New York Heart Association [NYHA]).

En cas de diarrhée sévère et persistante, le traitement par Enviage doit être arrêté.

Angioedèmes

Comme avec d'autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des cas d'angioedèmes ont été rapportés chez des patients traités par l'aliskiren. En cas de survenue d'un angioedème, Enviage doit être rapidement arrêté et un traitement approprié ainsi qu'une surveillance doivent être mis en place jusqu'à disparition complète et durable des signes et des symptômes. De l'adrénaline doit être administrée en cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx. De plus, des mesures nécessaires doivent être mises en place afin de libérer les voies aériennes du patient.

Patients ayant une déplétion sodée et/ou volémique

Chez les patients présentant une déplétion volémique et/ou sodée importante (par exemple, patients recevant de fortes doses de diurétiques) une hypotension symptomatique peut survenir après l'initiation du traitement par Enviage. Cette déplétion doit être corrigée avant l'administration d'Enviage, ou alors le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite.

Insuffisance rénale

Au cours des études cliniques, Enviage n'a pas été étudié chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère (créatinine sérique $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ou $1,70 \text{ mg/dl}$ chez les femmes et $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ou $2,00 \text{ mg/dl}$ chez les hommes, et/ou débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé $< 30 \text{ ml/min}$), des antécédents de dialyse, un syndrome néphrotique ou une hypertension rénovasculaire. Les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère devront faire l'objet d'une attention particulière en raison d'un manque de données de tolérance pour Enviage.

Comme pour les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré en présence de conditions prédisposant à une dysfonction rénale telles qu'une hypovolémie (ex. due à une perte de sang, à une diarrhée sévère et prolongée, à des vomissements prolongés, etc.), une maladie cardiaque, une maladie hépatique ou une maladie rénale. Une insuffisance rénale aiguë, réversible à l'arrêt du traitement, a été rapportée chez des patients à risque recevant l'aliskiren au cours de sa commercialisation. En cas de survenue de tout signe d'insuffisance rénale, l'aliskiren doit être rapidement arrêté.

Sténose de l'artère rénale

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés n'est disponible concernant l'utilisation d'Enviage chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, ou une sténose sur rein unique. Toutefois, comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine,

le risque d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë, est augmenté lorsque les patients présentant une sténose de l'artère rénale sont traités par l'aliskiren. Par conséquent, des précautions doivent être prises chez ces patients. En cas de survenue d'une insuffisance rénale, le traitement doit être arrêté.

Inhibiteurs modérés de la gp-P

L'administration concomitante de 300 mg d'aliskiren avec 200 mg de kétoconazole a entraîné une augmentation de 76 % de l'ASC de l'aliskiren mais il est attendu que les inhibiteurs de la gp-P tels que le kétoconazole augmentent les concentrations tissulaires de façon plus importante que les concentrations plasmatiques. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec des inhibiteurs modérés de la gp-P tels que le kétoconazole (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Enviage ne présente aucune interaction connue cliniquement pertinente avec les médicaments fréquemment utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou le diabète.

Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique incluent l'acénocoumarol, l'aténolol, le célécoxib, la pioglitazone, l'allopurinol, l'isosorbide-5-mononitrate, le ramipril et l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction n'a été identifiée.

L'administration concomitante d'aliskiren avec le valsartan (↓ 28 %), la metformine (↓ 28 %), l'amlodipine (↑ 29 %) ou la cimétidine (↑ 19 %) a conduit à des modifications de la $C_{\max}$ ou de l'ASC (Aire Sous la Courbe) d'Enviage entre 20 % et 30 %. En cas d'administration avec l'atorvastatine, les valeurs à l'état d'équilibre de l'ASC et de la $C_{\max}$ d'Enviage ont augmenté de 50 %. L'administration concomitante d'Enviage n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine, du valsartan, de la metformine ou de l'amlodipine. Par conséquent, aucun ajustement de la dose d'Enviage ou de ces médicaments administrés simultanément n'est nécessaire.

La biodisponibilité de la digoxine peut être légèrement réduite par Enviage.

Des données préliminaires suggèrent que l'irbésartan peut réduire l'ASC et la $C_{\max}$ d'Enviage.

Au cours des études chez l'animal, il a été montré que la glycoprotéine P (gp-P) est un déterminant majeur de la biodisponibilité d'Enviage. Les inducteurs de la gp-P (millepertuis, rifampicine) peuvent donc réduire la biodisponibilité d'Enviage.

Interactions avec le CYP450

L'aliskiren n'inhibe pas les isoenzymes du CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A). L'aliskiren n'est pas un inducteur du CYP3A4. Aussi aucune influence sur l'exposition systémique de substances inhibant ou stimulant ces enzymes ou métabolisées par ces enzymes n'est attendue avec l'aliskiren. L'aliskiren est métabolisé de façon minime par les enzymes du cytochrome P450. Par conséquent, aucune interaction due à l'inhibition ou à l'induction des isoenzymes du CYP450 n'est attendue. Toutefois, les inhibiteurs du CYP3A4 agissent souvent également sur la gp-P. Une augmentation de l'exposition à l'aliskiren au cours de l'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4 qui inhibent également la gp-P peut donc être attendue (voir « Interactions avec la glycoprotéine-P » ci-dessous).

Interactions avec la glycoprotéine-P

Au cours d'études précliniques, MDR1/Mdr1a/1b (gp-P) est apparu comme le principal système d'efflux impliqué dans l'absorption intestinale et l'excrétion biliaire d'aliskiren. Les inducteurs de la gp-P (millepertuis, rifampicine) peuvent donc réduire la biodisponibilité d'Enviage. Bien que ceci n'ait pas été étudié pour l'aliskiren, la gp-P est connue pour contrôler également l'absorption tissulaire d'un grand nombre de substrats et les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter le rapport de la concentration tissulaire sur la concentration plasmatique. C'est pourquoi, les inhibiteurs de la gp-P

peuvent augmenter les concentrations tissulaires de façon plus importante que les concentrations plasmatiques. Le potentiel d'interactions médicamenteuses au site gp-P dépendra probablement du degré d'inhibition de ce transporteur.

Substrats de la gp-P ou inhibiteurs faibles

Aucune interaction pertinente avec l'aténolol, la digoxine, l'amlodipine ou la cimetidine n'a été observée. En cas d'administration avec l'atorvastatine (80 mg), l'ASC et la $C_{\max}$ d'aliskiren (300 mg) à l'état d'équilibre ont augmenté de 50 %.

Inhibiteurs modérés de la gp-P

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg) avec l'aliskiren (300 mg) a entraîné une augmentation de 80 % des concentrations plasmatiques d'aliskiren (ASC et $C_{\max}$). Les études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'aliskiren et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale d'aliskiren et diminue l'excrétion biliaire. En présence de kétoconazole, on s'attend à ce que les taux plasmatiques d'aliskiren atteignent les valeurs que l'on obtiendrait en cas de doublement de la dose d'aliskiren ; au cours d'études cliniques contrôlées, l'administration de doses d'aliskiren allant jusqu'à 600 mg, soit le double de la dose thérapeutique maximale recommandée, s'est avérée bien tolérée. Néanmoins, il est attendu que les inhibiteurs de la gp-P augmentent les concentrations tissulaires de façon plus importante que les concentrations plasmatiques. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs modérés de la gp-P (itraconazole, clarithromycine, télicithromycine, érythromycine, amiodarone).

Inhibiteurs puissants de la gp-P

Une étude d'interaction médicamenteuse en dose unique chez des volontaires sains a montré que la ciclosporine (200 et 600 mg) augmente la $C_{\max}$ de 75 mg d'aliskiren d'environ 2,5 fois et l'ASC d'environ 5 fois. L'augmentation peut être plus importante avec des doses d'aliskiren plus élevées. Aussi, l'administration concomitante d'aliskiren avec des inhibiteurs puissants de la gp-P est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Furosémide

Lorsque l'aliskiren a été co-administré avec le furosémide, l'ASC et la $C_{\max}$ du furosémide ont été diminuées de 28 % et 49 %, respectivement. Il est donc recommandé que les effets du traitement par le furosémide lors de l'initiation et de l'ajustement du traitement soient surveillés afin d'éviter une éventuelle insuffisance de l'effet en cas de surcharge volémique.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (patients déshydratés ou patients âgés) l'administration concomitante d'aliskiren avec les AINS peut aggraver la détérioration de la fonction rénale, y compris jusqu'à une possible insuffisance rénale aiguë, qui est généralement réversible. Par conséquent, l'association d'aliskiren avec un AINS nécessite des précautions, en particulier chez les patients âgés.

Potassium et diurétiques épargneurs du potassium

Sur la base de l'expérience acquise lors de l'utilisation d'autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs du potassium, de suppléments potassiques, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres substances pouvant augmenter les taux sériques de potassium (par exemple l'héparine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie. Si une administration concomitante est jugée nécessaire, des précautions devront être prises.

Jus de pamplemousse

En l'absence de données, une interaction potentielle entre le jus de pamplemousse et l'aliskiren ne peut être exclue. Enviage ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Warfarine

Les effets d'Enviage sur la pharmacocinétique de la warfarine n'ont pas été étudiés.

Prise de nourriture

Il a été montré que les repas à haute teneur en graisse réduisent de façon substantielle l'absorption d'Enviage.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'aliskiren chez la femme enceinte. Enviage n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin (voir rubrique 5.3). D'autres substances agissant directement sur le SRA ont été associées à la survenue de malformations foetales sévères et de décès néonataux. Comme pour tout médicament agissant directement sur le SRA, Enviage ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse ni chez les femmes envisageant une grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3). Les professionnels de santé prescrivant des substances agissant sur le SRA doivent avertir les femmes en âge de procréer des risques éventuels associés à l'utilisation de ces agents durant la grossesse. Par conséquent, si une grossesse est détectée pendant le traitement, Enviage doit être interrompu.

Allaitement

Chez l'homme, on ignore si l'aliskiren est excrété dans le lait maternel. Chez la ratte, Enviage est excrété dans le lait. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Néanmoins, l'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, des sensations vertigineuses ou une fatigue peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de tout traitement antihypertenseur. Enviage a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité d'emploi d'Enviage a été évaluée chez plus de 7 800 patients, dont plus de 2 300 patients traités pendant plus de 6 mois, et plus de 1 200 patients traités pendant plus d'un an. Aucun lien n'a été observé entre l'incidence des effets indésirables et le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle, la race ou l'origine ethnique. Pour des doses allant jusqu'à 300 mg, le traitement par Enviage a entraîné une incidence globale des effets indésirables comparable à celle du placebo. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire, et n'ont nécessité que peu fréquemment une interruption du traitement. La diarrhée constitue l'effet indésirable le plus fréquent.

L'incidence de la toux était comparable chez les patients recevant le placebo (0,6 %) et chez les patients traités par Enviage (0,9 %).

Les effets indésirables (Tableau 1) sont classés par ordre décroissant de fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$), y compris cas isolés. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Diarrhées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	Eruption cutanée
Rare :	Angioedèmes

Des angioedèmes sont survenus durant le traitement par Enviage. Dans les études cliniques contrôlées, des angioedèmes sont rarement survenus durant le traitement par Enviage avec des fréquences comparables à celles observées sous traitement par le placebo ou par l'hydrochlorothiazide. Des cas d'angioedèmes ont également été rapportés au cours de la commercialisation (fréquence indéterminée). En cas de signes suggérant une réaction allergique (en particulier difficultés à respirer, ou à avaler, ou gonflement du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres et/ou de la langue) les patients doivent arrêter le traitement et contacter le médecin (voir rubrique 4.4).

Résultats de laboratoire

Au cours d'études cliniques contrôlées, des modifications cliniquement significatives des paramètres biologiques standards ont été peu fréquemment associées à l'administration d'Enviage. Au cours d'études cliniques réalisées chez des patients hypertendus, Enviage n'a exercé aucun effet cliniquement significatif sur le cholestérol total, le HDL-cholestérol, les triglycérides à jeun, le glucose à jeun ou l'acide urique.

Hémoglobine et hématocrite : De légères diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite (réductions moyennes d'environ 0,05 mmol/l et 0,16 pourcent, respectivement) ont été observées. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'une anémie. Cet effet s'observe également avec d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.

Kaliémie : Chez les patients atteints d'hypertension artérielle essentielle et traités par Enviage en monothérapie, les augmentations de la kaliémie étaient mineures et peu fréquentes (0,9 % par rapport à 0,6 % avec le placebo). Néanmoins, lors d'une étude dans laquelle Enviage a été utilisé en association à un IEC chez des patients diabétiques, les augmentations de la kaliémie étaient plus fréquentes (5,5 %). C'est pourquoi, comme avec toute substance agissant sur le SRA, une surveillance régulière des électrolytes et de la fonction rénale est préconisée chez les patients présentant un diabète, une maladie rénale, ou une insuffisance cardiaque.

Au cours de la commercialisation, des altérations de la fonction rénale et des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients à risque (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Les données disponibles concernant un surdosage chez l'homme sont limitées. L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement approprié doit être instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de la rénine, code ATC : C09XA02

L'aliskiren est un inhibiteur direct de la rénine humaine, non peptidique, sélectif et puissant, actif par voie orale.

En inhibant l'enzyme rénine, l'aliskiren inhibe le SRA au point d'activation, en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et en réduisant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II. Alors que d'autres inhibiteurs du SRA (IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)) entraînent, par compensation, une élévation de l'activité rénine plasmatique (ARP), le traitement par l'aliskiren diminue l'ARP d'environ 50 à 80 % chez les patients hypertendus. Des réductions similaires ont été observées lorsque l'aliskiren a été associé à d'autres antihypertenseurs. Les conséquences cliniques des différences d'effet sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour.

Hypertension

Chez les patients hypertendus, l'administration une fois par jour d'Enviage à des doses de 150 mg et 300 mg a entraîné des diminutions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique et diastolique qui ont été maintenues pendant toute la durée de l'intervalle de dose de 24 heures (maintien du bénéfice au petit matin) avec un rapport pic/vallée moyen pour la réponse diastolique allant jusqu'à 98 % pour la dose de 300 mg. 85 à 90 % de l'effet antihypertenseur maximal a été observé après 2 semaines de traitement. L'effet antihypertenseur s'est maintenu au cours du traitement à long terme, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique. Enviage a été étudié chez 1 864 patients âgés de 65 ans et plus et chez 426 patients âgés de 75 ans et plus.

Des études réalisées avec Enviage utilisé en monothérapie ont montré des effets antihypertenseurs comparables à ceux d'autres classes d'antihypertenseurs, dont les IEC et les ARA. Comparé à un diurétique (hydrochlorothiazide - HCTZ), Enviage 300 mg abaisse la pression artérielle systolique/diastolique de 17,0/12,3 mmHg en comparaison à 14,4/10,5 mmHg pour l'HCTZ 25 mg après 12 semaines de traitement. Chez les patients diabétiques hypertendus, Enviage en monothérapie s'est avéré bien toléré et efficace.

Des études sont disponibles en association avec Enviage associé à l'hydrochlorothiazide (diurétique), au ramipril (IEC), à l'amlodipine (inhibiteur calcique), au valsartan (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine), et à l'aténolol (bêtabloquant). Ces associations étaient bien tolérées. Enviage a entraîné un effet antihypertenseur additif lorsqu'il a été associé à l'hydrochlorothiazide et au ramipril. Chez les patients n'ayant pas suffisamment répondu à une dose de 5 mg d'amlodipine (inhibiteur calcique), l'ajout d'Enviage 150 mg a permis une baisse de la pression artérielle similaire à celle obtenue par l'augmentation de la dose d'amlodipine à 10 mg, mais l'incidence des œdèmes a été plus faible (aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg 2,1 % versus amlodipine 10 mg 11,2 %). Enviage en association avec le valsartan (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine) a montré un effet antihypertenseur additif dans l'étude spécifiquement réalisée pour étudier l'effet de cette association.

Chez les patients obèses hypertendus n'ayant pas suffisamment répondu à l'HCTZ 25 mg, l'ajout d'Enviage 300 mg a permis une diminution supplémentaire de la pression artérielle comparable à celle obtenue par l'ajout d'irbésartan 300 mg ou d'amlodipine 10 mg. Chez les patients diabétiques hypertendus, Enviage a permis des baisses supplémentaires de la pression artérielle lorsqu'il était associé au ramipril, avec une incidence plus faible de la toux (1,8 %), par rapport au ramipril seul (4,7 %).

Chez les patients traités lors d'études cliniques contrôlées, il n'a pas été mis en évidence d'hypotension survenant après la première dose ou d'effet sur la fréquence cardiaque. Une hypotension excessive a été observée de manière peu fréquente (0,1 %) chez les patients présentant une hypertension non compliquée traitée par Enviage en monothérapie. L'hypotension a été également peu fréquente (< 1 %) durant le traitement en association avec d'autres antihypertenseurs. A l'arrêt du traitement, la pression artérielle est revenue progressivement à sa valeur initiale en quelques semaines, sans mise en évidence d'un effet rebond sur la pression artérielle ou l'ARP.

Dans une étude de 3 mois chez 302 patients présentant une insuffisance cardiaque stable légère, tous traités par un traitement standard de l'insuffisance cardiaque stable, l'ajout de 150 mg d'Enviage a été bien toléré. Les taux de peptide natriurétique de type B (PNB) ont été réduits de 25 % dans le bras Enviage par rapport au placebo. Toutefois la significativité clinique de cette réduction est inconnue.

Dans une étude de 6 mois chez 599 patients hypertendus, diabétiques de type 2 et présentant une néphropathie, tous traités par 100 mg de losartan et un traitement antihypertenseur de fond optimisé, l'ajout de 300 mg d'Enviage a permis une diminution de 20 % versus placebo du rapport albumine/créatinine urinaire (RAC urinaire), c'est-à-dire de 58 mg/mmol à 46 mg/mmol. La proportion de patients présentant une diminution du RAC urinaire d'au moins 50 % entre la valeur initiale et la valeur finale était respectivement de 24,7 % et de 12,5 % pour Enviage et le placebo. En l'absence d'un effet sur la pression artérielle la pertinence clinique d'une réduction du RAC urinaire n'est pas établie. Enviage n'a pas modifié la concentration sérique de créatinine mais a été associé à une augmentation de la fréquence (4,2 % versus 1,9 % pour le placebo) de la concentration sérique de potassium $\geq 6,0$ mmol/l, bien que cette fréquence n'ait pas été statistiquement significative.

Les effets bénéfiques d'Enviage sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires ainsi que sur l'atteinte d'organe cible ne sont actuellement pas connus.

Electrophysiologie cardiaque

Aucun effet sur l'intervalle QT n'a été rapporté dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo et comparateur actif, utilisant un électrocardiogramme standard et un Holter.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le pic des concentrations plasmatiques d'aliskiren est atteint après 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue de l'aliskiren est d'environ 2 à 3 %. Les repas à haute teneur en graisse réduisent la C_{max} de 85 % et l'ASC de 70 %. Après une administration quotidienne en prise unique, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 7 jours et sont environ 2 fois plus élevées qu'après la prise de la dose initiale.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 135 litres, indiquant que l'aliskiren se distribue principalement dans l'espace extravasculaire. La liaison de l'aliskiren aux protéines plasmatiques est modérée (47-51 %) et ne dépend pas de la concentration.

Métabolisme et élimination

La demi-vie moyenne est d'environ 40 heures (allant de 34 à 41 heures). L'aliskiren s'élimine principalement dans les selles sous forme inchangée (78 %). Environ 1,4 % de la dose orale totale est métabolisé. L'enzyme responsable de ce métabolisme est le CYP3A4. Après une administration orale, environ 0,6 % de la dose est retrouvé dans les urines. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne est d'environ 9 l/h.

Linéarité/non linéarité

L'exposition à l'aliskiren a augmenté de façon proportionnellement plus importante que l'augmentation de la dose. Après administration d'une dose unique dans l'intervalle de dose de 75 à 600 mg, un doublement de la dose résulte en une augmentation de l'ASC et de la C_{max} d'environ 2,3 et 2,6 fois, respectivement. A l'état d'équilibre, la non linéarité peut être plus prononcée. Les mécanismes responsables de la déviation de la linéarité n'ont pas été identifiés. Un mécanisme possible est la saturation des transporteurs au site d'absorption ou au niveau de la voie de clairance hépatobiliaire.

Caractéristiques des patients

L'aliskiren est un traitement antihypertenseur efficace en prise unique quotidienne chez les patients adultes, indépendamment du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique.

L'ASC est 50 % plus élevée chez les personnes âgées (> 65 ans) que chez les sujets jeunes. Le sexe, le poids et l'origine ethnique n'ont aucune influence cliniquement pertinente sur la pharmacocinétique de l'aliskiren.

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant des degrés variables d'insuffisance rénale. Suite à une administration quotidienne en prise unique chez les sujets présentant une altération de la fonction rénale, l'ASC relative et la C_{max} de l'aliskiren à l'état d'équilibre ont été de 0,8 à 2 fois plus élevées par rapport aux taux observés chez des sujets sains. Cependant, ces modifications n'étaient pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. Aucun ajustement de la posologie initiale d'Enviage n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Toutefois, il convient d'administrer le produit avec précaution chez les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale.

Aucune modification significative de la pharmacocinétique de l'aliskiren n'a été observée chez les patients atteints d'une maladie hépatique légère à sévère. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie initiale de l'aliskiren n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le potentiel carcinogène a été évalué lors d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat et lors d'une étude de 6 mois réalisée chez la souris transgénique. Aucun potentiel carcinogène n'a été détecté. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1 500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. Bien que l'aliskiren ait un potentiel irritant connu, les marges de sécurité obtenues chez l'homme lors d'une étude réalisée chez des volontaires sains à la dose de 300 mg ont été considérées comme convenables avec un facteur 9 à 11 pour les concentrations fécales ou un facteur 6 pour les concentrations au niveau des muqueuses, par rapport à l'étude de carcinogénicité réalisée chez le rat à 250 mg/kg/jour.

Lors d'études de mutagénicité réalisées *in vitro* et *in vivo*, l'aliskiren s'est montré dénué de potentiel mutagène. Les essais incluaient des essais *in vitro* réalisés sur des cellules bactériennes et de mammifères ainsi que des évaluations *in vivo* réalisées chez le rat.

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées avec l'aliskiren n'ont pas mis en évidence de toxicité embryofœtale ou de tératogénicité à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour chez le rat ou 100 mg/kg/jour chez le lapin. Chez le rat, l'administration de doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour n'a pas altérée la fertilité ni le développement pré et postnatal. Chez le rat et le lapin, les doses utilisées ont entraîné des expositions systémiques respectivement 1 à 4 fois et 5 fois supérieures à celles obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme (300 mg).

Les études de pharmacologie de sécurité n'ont révélé aucun effet indésirable sur le système nerveux central, respiratoire ou cardiovasculaire. Les résultats des études de toxicité à doses répétées chez l'animal étaient en rapport avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Crospovidone
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Povidone
Silice colloïdale anhydre

Hypromellose
Macrogol
Talc
Oxyde de fer noir (E 172)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC.

Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimés.

Boîtes de 84 (3x28), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimés en conditionnements multiples.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/406/001-010

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

22.08.2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Enviage 300 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé ovale, biconvexe, rouge clair, portant l'inscription « IU » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose recommandée d'Enviage est de 150 mg une fois par jour. Chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, la posologie peut être augmentée jusqu'à 300 mg une fois par jour.

L'effet antihypertenseur est notable dans les deux semaines (85 à 90 %) suivant l'initiation du traitement avec une dose de 150 mg une fois par jour.

Enviage peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Enviage doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour.

Enviage ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à sévère (voir rubrique 5.2).

Patients âgés (plus de 65 ans)

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

Enviage ne doit pas être utilisé chez l'enfant et les adolescents en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.

Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).

L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine, un inhibiteur hautement puissant de la gp-P, ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (quinidine, vérapamil) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients recevant d'autres médicaments inhibant le système rénine-angiotensine (SRA), et/ou les patients ayant une fonction rénale altérée ou un diabète ont un risque accru d'hyperkaliémie durant le traitement par aliskiren.

L'aliskiren doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère (classe fonctionnelle III-IV de la New York Heart Association [NYHA]).

En cas de diarrhée sévère et persistante, le traitement par Enviage doit être arrêté.

Angioedèmes

Comme avec d'autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des cas d'angioedèmes ont été rapportés chez des patients traités par l'aliskiren. En cas de survenue d'un angioedème, Enviage doit être rapidement arrêté et un traitement approprié ainsi qu'une surveillance doivent être mis en place jusqu'à disparition complète et durable des signes et des symptômes. De l'adrénaline doit être administrée en cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx. De plus, des mesures nécessaires doivent être mises en place afin de libérer les voies aériennes du patient.

Patients ayant une déplétion sodée et/ou volémique

Chez les patients présentant une déplétion volémique et/ou sodée importante (par exemple, patients recevant de fortes doses de diurétiques) une hypotension symptomatique peut survenir après l'initiation du traitement par Enviage. Cette déplétion doit être corrigée avant l'administration d'Enviage, ou alors le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite.

Insuffisance rénale

Au cours des études cliniques, Enviage n'a pas été étudié chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère (créatinine sérique $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ou $1,70 \text{ mg/dl}$ chez les femmes et $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ou $2,00 \text{ mg/dl}$ chez les hommes, et/ou débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé $< 30 \text{ ml/min}$), des antécédents de dialyse, un syndrome néphrotique ou une hypertension rénovasculaire. Les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère devront faire l'objet d'une attention particulière en raison d'un manque de données de tolérance pour Enviage.

Comme pour les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré en présence de conditions prédisposant à une dysfonction rénale telles qu'une hypovolémie (ex. due à une perte de sang, à une diarrhée sévère et prolongée, à des vomissements prolongés, etc.), une maladie cardiaque, une maladie hépatique ou une maladie rénale. Une insuffisance rénale aiguë, réversible à l'arrêt du traitement, a été rapportée chez des patients à risque recevant l'aliskiren au cours de sa commercialisation. En cas de survenue de tout signe d'insuffisance rénale, l'aliskiren doit être rapidement arrêté.

Sténose de l'artère rénale

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés n'est disponible concernant l'utilisation d'Enviage chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, ou une sténose sur

rein unique. Toutefois, comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, le risque d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë, est augmenté lorsque les patients présentant une sténose de l'artère rénale sont traités par l'aliskiren. Par conséquent, des précautions doivent être prises chez ces patients. En cas de survenue d'une insuffisance rénale, le traitement doit être arrêté.

Inhibiteurs modérés de la gp-P

L'administration concomitante de 300 mg d'aliskiren avec 200 mg de kétoconazole a entraîné une augmentation de 76 % de l'ASC de l'aliskiren mais il est attendu que les inhibiteurs de la gp-P tels que le kétoconazole augmentent les concentrations tissulaires de façon plus importante que les concentrations plasmatiques. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec des inhibiteurs modérés de la gp-P tels que le kétoconazole (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Enviage ne présente aucune interaction connue cliniquement pertinente avec les médicaments fréquemment utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou le diabète.

Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique incluent l'acénocoumarol, l'aténolol, le célécoxib, la pioglitazone, l'allopurinol, l'isosorbide-5-mononitrate, le ramipril et l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction n'a été identifiée.

L'administration concomitante d'aliskiren avec le valsartan (↓ 28 %), la metformine (↓ 28 %), l'amlodipine (↑ 29 %) ou la cimétidine (↑ 19 %) a conduit à des modifications de la $C_{\max}$ ou de l'ASC (Aire Sous la Courbe) d'Enviage entre 20 % et 30 %. En cas d'administration avec l'atorvastatine, les valeurs à l'état d'équilibre de l'ASC et de la $C_{\max}$ d'Enviage ont augmenté de 50 %. L'administration concomitante d'Enviage n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine, du valsartan, de la metformine ou de l'amlodipine. Par conséquent, aucun ajustement de la dose d'Enviage ou de ces médicaments administrés simultanément n'est nécessaire.

La biodisponibilité de la digoxine peut être légèrement réduite par Enviage.

Des données préliminaires suggèrent que l'irbésartan peut réduire l'ASC et la $C_{\max}$ d'Enviage.

Au cours des études chez l'animal, il a été montré que la glycoprotéine P (gp-P) est un déterminant majeur de la biodisponibilité d'Enviage. Les inducteurs de la gp-P (millepertuis, rifampicine) peuvent donc réduire la biodisponibilité d'Enviage.

Interactions avec le CYP450

L'aliskiren n'inhibe pas les isoenzymes du CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A). L'aliskiren n'est pas un inducteur du CYP3A4. Aussi aucune influence sur l'exposition systémique de substances inhibant ou stimulant ces enzymes ou métabolisées par ces enzymes n'est attendue avec l'aliskiren. L'aliskiren est métabolisé de façon minime par les enzymes du cytochrome P450. Par conséquent, aucune interaction due à l'inhibition ou à l'induction des isoenzymes du CYP450 n'est attendue. Toutefois, les inhibiteurs du CYP3A4 agissent souvent également sur la gp-P. Une augmentation de l'exposition à l'aliskiren au cours de l'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4 qui inhibent également la gp-P peut donc être attendue (voir « Interactions avec la glycoprotéine-P » ci-dessous).

Interactions avec la glycoprotéine-P

Au cours d'études précliniques, MDR1/Mdr1a/1b (gp-P) est apparu comme le principal système d'efflux impliqué dans l'absorption intestinale et l'excrétion biliaire d'aliskiren. Les inducteurs de la gp-P (millepertuis, rifampicine) peuvent donc réduire la biodisponibilité d'Enviage. Bien que ceci n'ait pas été étudié pour l'aliskiren, la gp-P est connue pour contrôler également l'absorption tissulaire d'un grand nombre de substrats et les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter le rapport de la concentration tissulaire sur la concentration plasmatique. C'est pourquoi, les inhibiteurs de la gp-P

peuvent augmenter les concentrations tissulaires de façon plus importante que les concentrations plasmatiques. Le potentiel d'interactions médicamenteuses au site gp-P dépendra probablement du degré d'inhibition de ce transporteur.

Substrats de la gp-P ou inhibiteurs faibles

Aucune interaction pertinente avec l'aténolol, la digoxine, l'amlodipine ou la cimetidine n'a été observée. En cas d'administration avec l'atorvastatine (80 mg), l'ASC et la $C_{\max}$ d'aliskiren (300 mg) à l'état d'équilibre ont augmenté de 50 %.

Inhibiteurs modérés de la gp-P

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg) avec l'aliskiren (300 mg) a entraîné une augmentation de 80 % des concentrations plasmatiques d'aliskiren (ASC et $C_{\max}$). Les études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'aliskiren et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale d'aliskiren et diminue l'excrétion biliaire. En présence de kétoconazole, on s'attend à ce que les taux plasmatiques d'aliskiren atteignent les valeurs que l'on obtiendrait en cas de doublement de la dose d'aliskiren ; au cours d'études cliniques contrôlées, l'administration de doses d'aliskiren allant jusqu'à 600 mg, soit le double de la dose thérapeutique maximale recommandée, s'est avérée bien tolérée. Néanmoins, il est attendu que les inhibiteurs de la gp-P augmentent les concentrations tissulaires de façon plus importante que les concentrations plasmatiques. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs modérés de la gp-P (itraconazole, clarithromycine, télicythromycine, érythromycine, amiodarone).

Inhibiteurs puissants de la gp-P

Une étude d'interaction médicamenteuse en dose unique chez des volontaires sains a montré que la ciclosporine (200 et 600 mg) augmente la $C_{\max}$ de 75 mg d'aliskiren d'environ 2,5 fois et l'ASC d'environ 5 fois. L'augmentation peut être plus importante avec des doses d'aliskiren plus élevées. Aussi, l'administration concomitante d'aliskiren avec des inhibiteurs puissants de la gp-P est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Furosémide

Lorsque l'aliskiren a été co-administré avec le furosémide, l'ASC et la $C_{\max}$ du furosémide ont été diminuées de 28 % et 49 % respectivement. Il est donc recommandé que les effets du traitement par le furosémide lors de l'initiation et de l'ajustement du traitement soient surveillés afin d'éviter une éventuelle insuffisance de l'effet en cas de surcharge volémique.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (patients déshydratés ou patients âgés) l'administration concomitante d'aliskiren avec les AINS peut aggraver la détérioration de la fonction rénale, y compris jusqu'à une possible insuffisance rénale aiguë, qui est généralement réversible. Par conséquent, l'association d'aliskiren avec un AINS nécessite des précautions, en particulier chez les patients âgés.

Potassium et diurétiques épargneurs du potassium

Sur la base de l'expérience acquise lors de l'utilisation d'autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs du potassium, de suppléments potassiques, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres substances pouvant augmenter les taux sériques de potassium (par exemple l'héparine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie. Si une administration concomitante est jugée nécessaire, des précautions devront être prises.

Jus de pamplemousse

En l'absence de données, une interaction potentielle entre le jus de pamplemousse et l'aliskiren ne peut être exclue. Envisage ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Warfarine

Les effets d'Enviage sur la pharmacocinétique de la warfarine n'ont pas été étudiés.

Prise de nourriture

Il a été montré que les repas à haute teneur en graisse réduisent de façon substantielle l'absorption d'Enviage.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'aliskiren chez la femme enceinte. Enviage n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin (voir rubrique 5.3). D'autres substances agissant directement sur le SRA ont été associées à la survenue de malformations foetales sévères et de décès néonataux. Comme pour tout médicament agissant directement sur le SRA, Enviage ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse ni chez les femmes envisageant une grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3). Les professionnels de santé prescrivant des substances agissant sur le SRA doivent avertir les femmes en âge de procréer des risques éventuels associés à l'utilisation de ces agents durant la grossesse. Par conséquent, si une grossesse est détectée pendant le traitement, Enviage doit être interrompu.

Allaitement

Chez l'homme, on ignore si l'aliskiren est excrété dans le lait maternel. Chez la ratte, Enviage est excrété dans le lait. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Néanmoins, l'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, des sensations vertigineuses ou une fatigue peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de tout traitement antihypertenseur. Enviage a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité d'emploi d'Enviage a été évaluée chez plus de 7 800 patients, dont plus de 2 300 patients traités pendant plus de 6 mois, et plus de 1 200 patients traités pendant plus d'un an. Aucun lien n'a été observé entre l'incidence des effets indésirables et le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle, la race ou l'origine ethnique. Pour des doses allant jusqu'à 300 mg, le traitement par Enviage a entraîné une incidence globale des effets indésirables comparable à celle du placebo. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire, et n'ont nécessité que peu fréquemment une interruption du traitement. La diarrhée constitue l'effet indésirable le plus fréquent.

L'incidence de la toux était comparable chez les patients recevant le placebo (0,6 %) et chez les patients traités par Enviage (0,9 %).

Les effets indésirables (Tableau 1) sont classés par ordre décroissant de fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$), y compris cas isolés. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Diarrhées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	Eruption cutanée
Rare :	Angioedèmes

Des angioedèmes sont survenus durant le traitement par Enviage. Dans les études cliniques contrôlées, des angioedèmes sont rarement survenus durant le traitement par Enviage avec des fréquences comparables à celles observées sous traitement par le placebo ou par l'hydrochlorothiazide. Des cas d'angioedèmes ont également été rapportés au cours de la commercialisation (fréquence indéterminée). En cas de signes suggérant une réaction allergique (en particulier difficultés à respirer, ou à avaler, ou gonflement du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres et/ou de la langue) les patients doivent arrêter le traitement et contacter le médecin (voir rubrique 4.4).

Résultats de laboratoire

Au cours d'études cliniques contrôlées, des modifications cliniquement significatives des paramètres biologiques standards ont été peu fréquemment associées à l'administration d'Enviage. Au cours d'études cliniques réalisées chez des patients hypertendus, Enviage n'a exercé aucun effet cliniquement significatif sur le cholestérol total, le HDL-cholestérol, les triglycérides à jeun, le glucose à jeun ou l'acide urique.

Hémoglobine et hématocrite : De légères diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite (réductions moyennes d'environ 0,05 mmol/l et 0,16 pourcent, respectivement) ont été observées. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'une anémie. Cet effet s'observe également avec d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.

Kaliémie : Chez les patients atteints d'hypertension artérielle essentielle et traités par Enviage en monothérapie, les augmentations de la kaliémie étaient mineures et peu fréquentes (0,9 % par rapport à 0,6 % avec le placebo). Néanmoins, lors d'une étude dans laquelle Enviage a été utilisé en association à un IEC chez des patients diabétiques, les augmentations de la kaliémie étaient plus fréquentes (5,5 %). C'est pourquoi, comme avec toute substance agissant sur le SRA, une surveillance régulière des électrolytes et de la fonction rénale est préconisée chez les patients présentant un diabète, une maladie rénale, ou une insuffisance cardiaque.

Au cours de la commercialisation, des altérations de la fonction rénale et des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients à risque (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Les données disponibles concernant un surdosage chez l'homme sont limitées. L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement approprié doit être instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de la rénine, code ATC : C09XA02

L'aliskiren est un inhibiteur direct de la rénine humaine, non peptidique, sélectif et puissant, actif par voie orale.

En inhibant l'enzyme rénine, l'aliskiren inhibe le SRA au point d'activation, en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et en réduisant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II. Alors que d'autres inhibiteurs du SRA (IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)) entraînent, par compensation, une élévation de l'activité rénine plasmatique (ARP), le traitement par l'aliskiren diminue l'ARP d'environ 50 à 80 % chez les patients hypertendus. Des réductions similaires ont été observées lorsque l'aliskiren a été associé à d'autres antihypertenseurs. Les conséquences cliniques des différences d'effet sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour.

Hypertension

Chez les patients hypertendus, l'administration une fois par jour d'Enviage à des doses de 150 mg et 300 mg a entraîné des diminutions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique et diastolique qui ont été maintenues pendant toute la durée de l'intervalle de dose de 24 heures (maintien du bénéfice au petit matin) avec un rapport pic/vallée moyen pour la réponse diastolique allant jusqu'à 98 % pour la dose de 300 mg. 85 à 90 % de l'effet antihypertenseur maximal a été observé après 2 semaines de traitement. L'effet antihypertenseur s'est maintenu au cours du traitement à long terme, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique. Enviage a été étudié chez 1 864 patients âgés de 65 ans et plus et chez 426 patients âgés de 75 ans et plus.

Des études réalisées avec Enviage utilisé en monothérapie ont montré des effets antihypertenseurs comparables à ceux d'autres classes d'antihypertenseurs, dont les IEC et les ARA. Comparé à un diurétique (hydrochlorothiazide - HCTZ), Enviage 300 mg abaisse la pression artérielle systolique/diastolique de 17,0/12,3 mmHg en comparaison à 14,4/10,5 mmHg pour l'HCTZ 25 mg après 12 semaines de traitement. Chez les patients diabétiques hypertendus, Enviage en monothérapie s'est avéré bien toléré et efficace.

Des études sont disponibles en association avec Enviage associé à l'hydrochlorothiazide (diurétique), au ramipril (IEC), à l'amlodipine (inhibiteur calcique), au valsartan (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine), et à l'aténolol (bêtabloquant). Ces associations étaient bien tolérées. Enviage a entraîné un effet antihypertenseur additif lorsqu'il a été associé à l'hydrochlorothiazide et au ramipril. Chez les patients n'ayant pas suffisamment répondu à une dose de 5 mg d'amlodipine (inhibiteur calcique), l'ajout d'Enviage 150 mg a permis une baisse de la pression artérielle similaire à celle obtenue par l'augmentation de la dose d'amlodipine à 10 mg, mais l'incidence des œdèmes a été plus faible (aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg 2,1 % versus amlodipine 10 mg 11,2 %). Enviage en association avec le valsartan (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine) a montré un effet antihypertenseur additif dans l'étude spécifiquement réalisée pour étudier l'effet de cette association.

Chez les patients obèses hypertendus n'ayant pas suffisamment répondu à l'HCTZ 25 mg, l'ajout d'Enviage 300 mg a permis une diminution supplémentaire de la pression artérielle comparable à celle obtenue par l'ajout d'irbésartan 300 mg ou d'amlodipine 10 mg. Chez les patients diabétiques hypertendus, Enviage a permis des baisses supplémentaires de la pression artérielle lorsqu'il était associé au ramipril, avec une incidence plus faible de la toux (1,8 %), par rapport au ramipril seul (4,7 %).

Chez les patients traités lors d'études cliniques contrôlées, il n'a pas été mis en évidence d'hypotension survenant après la première dose ou d'effet sur la fréquence cardiaque. Une hypotension excessive a été observée de manière peu fréquente (0,1 %) chez les patients présentant une hypertension non compliquée traitée par Enviage en monothérapie. L'hypotension a été également peu fréquente (< 1 %) durant le traitement en association avec d'autres antihypertenseurs. A l'arrêt du traitement, la pression artérielle est revenue progressivement à sa valeur initiale en quelques semaines, sans mise en évidence d'un effet rebond sur la pression artérielle ou l'ARP.

Dans une étude de 3 mois chez 302 patients présentant une insuffisance cardiaque stable légère, tous traités par un traitement standard de l'insuffisance cardiaque stable, l'ajout de 150 mg d'Enviage a été bien toléré. Les taux de peptide natriurétique de type B (PNB) ont été réduits de 25 % dans le bras Enviage par rapport au placebo. Toutefois la significativité clinique de cette réduction est inconnue.

Dans une étude de 6 mois chez 599 patients hypertendus, diabétiques de type 2 et présentant une néphropathie, tous traités par 100 mg de losartan et un traitement antihypertenseur de fond optimisé, l'ajout de 300 mg d'Enviage a permis une diminution de 20 % versus placebo du rapport albumine/créatinine urinaire (RAC urinaire), c'est-à-dire de 58 mg/mmol à 46 mg/mmol. La proportion de patients présentant une diminution du RAC urinaire d'au moins 50 % entre la valeur initiale et la valeur finale était respectivement de 24,7 % et de 12,5 % pour Enviage et le placebo. En l'absence d'un effet sur la pression artérielle la pertinence clinique d'une réduction du RAC urinaire n'est pas établie. Enviage n'a pas modifié la concentration sérique de créatinine mais a été associé à une augmentation de la fréquence (4,2 % versus 1,9 % pour le placebo) de la concentration sérique de potassium $\geq 6,0$ mmol/l, bien que cette fréquence n'ait pas été statistiquement significative.

Les effets bénéfiques d'Enviage sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires ainsi que sur l'atteinte d'organe cible ne sont actuellement pas connus.

Electrophysiologie cardiaque

Aucun effet sur l'intervalle QT n'a été rapporté dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo et comparateur actif, utilisant un électrocardiogramme standard et un Holter.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le pic des concentrations plasmatiques d'aliskiren est atteint après 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue de l'aliskiren est d'environ 2 à 3 %. Les repas à haute teneur en graisse réduisent la C_{max} de 85 % et l'ASC de 70 %. Après une administration quotidienne en prise unique, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 7 jours et sont environ 2 fois plus élevées qu'après la prise de la dose initiale.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 135 litres, indiquant que l'aliskiren se distribue principalement dans l'espace extravasculaire. La liaison de l'aliskiren aux protéines plasmatiques est modérée (47-51 %) et ne dépend pas de la concentration.

Métabolisme et élimination

La demi-vie moyenne est d'environ 40 heures (allant de 34 à 41 heures). L'aliskiren s'élimine principalement dans les selles sous forme inchangée (78 %). Environ 1,4 % de la dose orale totale est métabolisé. L'enzyme responsable de ce métabolisme est le CYP3A4. Après une administration orale, environ 0,6 % de la dose est retrouvé dans les urines. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne est d'environ 9 l/h.

Linéarité/non linéarité

L'exposition à l'aliskiren a augmenté de façon proportionnellement plus importante que l'augmentation de la dose. Après administration d'une dose unique dans l'intervalle de dose de 75 à 600 mg, un doublement de la dose résulte en une augmentation de l'ASC et de la C_{max} d'environ 2,3 et 2,6 fois, respectivement. A l'état d'équilibre, la non linéarité peut être plus prononcée. Les mécanismes responsables de la déviation de la linéarité n'ont pas été identifiés. Un mécanisme possible est la saturation des transporteurs au site d'absorption ou au niveau de la voie de clairance hépatobiliaire.

Caractéristiques des patients

L'aliskiren est un traitement antihypertenseur efficace en prise unique quotidienne chez les patients adultes, indépendamment du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique.

L'ASC est 50 % plus élevée chez les personnes âgées (> 65 ans) que chez les sujets jeunes. Le sexe, le poids et l'origine ethnique n'ont aucune influence cliniquement pertinente sur la pharmacocinétique de l'aliskiren.

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant des degrés variables d'insuffisance rénale. Suite à une administration quotidienne en prise unique chez les sujets présentant une altération de la fonction rénale, l'ASC relative et la C_{max} de l'aliskiren à l'état d'équilibre ont été de 0,8 à 2 fois plus élevées par rapport aux taux observés chez des sujets sains. Cependant, ces modifications n'étaient pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. Aucun ajustement de la posologie initiale d'Enviage n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Toutefois, il convient d'administrer le produit avec précaution chez les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale.

Aucune modification significative de la pharmacocinétique de l'aliskiren n'a été observée chez les patients atteints d'une maladie hépatique légère à sévère. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie initiale de l'aliskiren n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à sévère.

5.3 Données de sécurité précliniques

Le potentiel carcinogène a été évalué lors d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat et lors d'une étude de 6 mois réalisée chez la souris transgénique. Aucun potentiel carcinogène n'a été détecté. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1 500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. Bien que l'aliskiren ait un potentiel irritant connu, les marges de sécurité obtenues chez l'homme lors d'une étude réalisée chez des volontaires sains à la dose de 300 mg ont été considérées comme convenables avec un facteur 9 à 11 pour les concentrations fécales ou un facteur 6 pour les concentrations au niveau des muqueuses, par rapport à l'étude de carcinogénicité réalisée chez le rat à 250 mg/kg/jour.

Lors d'études de mutagénicité réalisées *in vitro* et *in vivo*, l'aliskiren s'est montré dénué de potentiel mutagène. Les essais incluaient des essais *in vitro* réalisés sur des cellules bactériennes et de mammifères ainsi que des évaluations *in vivo* réalisées chez le rat.

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées avec l'aliskiren n'ont pas mis en évidence de toxicité embryofœtale ou de tératogénicité à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour chez le rat ou 100 mg/kg/jour chez le lapin. Chez le rat, l'administration de doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour n'a pas altérée la fertilité ni le développement pré et postnatal. Chez le rat et le lapin, les doses utilisées ont entraîné des expositions systémiques respectivement 1 à 4 fois et 5 fois supérieures à celles obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme (300 mg).

Les études de pharmacologie de sécurité n'ont révélé aucun effet indésirable sur le système nerveux central, respiratoire ou cardiovasculaire. Les résultats des études de toxicité à doses répétées chez l'animal étaient en rapport avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Crospovidone
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Povidone
Silice colloïdale anhydre

Hypromellose
Macrogol
Talc
Oxyde de fer noir (E 172)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC.

Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimés.

Boîtes de 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimés en conditionnements multiples.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/406/011-020

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

22.08.2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 8.0 présentée dans le Module 1.8.1 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion du risque

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'engage à réaliser les études et les activités additionnelles de pharmacovigilance détaillées dans le plan de pharmacovigilance, conformément à la version du 30 mai 2007 du Plan de Gestion du Risque (PGR) présentée dans le Module 1.8.2. du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché et dans toute mise à jour ultérieure du PGR en accord avec le CHMP.

En conformité avec la ligne directrice du CHMP sur les systèmes de gestion du risque pour les médicaments à usage humain, la mise à jour du PGR doit être soumise simultanément au prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, une mise à jour du PGR devra être soumise

- Lorsqu'une nouvelle information pouvant modifier la « Safety Specification » en vigueur, le Plan de Pharmacovigilance ou les activités de minimisation du risque est connue.
- Dans les 60 jours suivant l'aboutissement d'une étape importante de pharmacovigilance ou de minimisation du risque.
- A la demande de l'EMA.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Enviage 150 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enviage 150 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE
PLAQUETTE THERMOFORMEE (CALENDRIER)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Enviage 150 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

6. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Enviage 150 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
28 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 28 comprimés.
49 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enviage 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Enviage 150 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

84 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 28 comprimés.
98 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
280 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enviage 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Enviage 300 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Enviage 300 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE
PLAQUETTE THERMOFORMEE (CALENDRIER)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Enviage 300 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

6. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Enviage 300 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.
28 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 28 comprimés.
30 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 30 comprimés.
49 comprimés pelliculés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Enviage 300 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Enviage 300 mg comprimés pelliculés
Aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

84 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 28 comprimés.
90 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 30 comprimés.
98 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
280 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Enviage 300 mg

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Enviage 150 mg comprimés pelliculés Aliskiren

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Enviage et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Enviage
3. Comment prendre Enviage
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Enviage
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QU'ENVIAGE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Enviage appartient à une nouvelle classe de médicaments appelés inhibiteurs de la rénine. Enviage aide à abaisser une pression artérielle élevée. Les inhibiteurs de la rénine diminuent la quantité d'angiotensine II produite par le corps. L'angiotensine II provoque un rétrécissement des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. La réduction de la quantité d'angiotensine II permet aux vaisseaux sanguins de se relâcher, ce qui abaisse la pression artérielle.

Une pression artérielle élevée augmente la charge de travail du cœur et des artères. Si cela persiste de manière prolongée, cela peut entraîner une altération des vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et peut donner lieu à un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, une crise cardiaque ou une insuffisance rénale. La diminution de la pression artérielle à un niveau normal réduit le risque de développer ces affections.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ENVIAGE

Ne prenez jamais Enviage

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'aliskiren ou à l'un des autres composants contenus dans Enviage. Si vous pensez être allergique, veuillez demander conseil à votre médecin.
- si vous avez déjà été sujet à des angioedèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue) en prenant de l'aliskiren.
- durant les 6 derniers mois de grossesse ou si vous allaitez, voir rubrique Grossesse et allaitement.
- si vous prenez de la ciclosporine (un médicament utilisé en cas de greffe d'organe pour prévenir le rejet d'organe ou utilisé dans d'autres circonstances, par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique) ou du vérapamil (un médicament utilisé pour diminuer la pression artérielle, pour corriger le rythme cardiaque ou pour traiter l'angine de poitrine) ou de la quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).

Faites attention avec Enviage

- si vous prenez un diurétique (un type de médicament qui augmente la quantité d'urine que vous produisez).
- si vous avez une altération de la fonction rénale.
- si vous êtes sujet à des angioedèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue).

Si vous êtes dans l'une de ces situations, parlez-en à votre médecin avant de prendre Enviage.

L'utilisation d'Enviage n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Il n'existe aucune recommandation spécifique concernant la dose chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Votre médecin peut avoir besoin de modifier votre dose et/ou de prendre d'autres précautions si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- médicaments augmentant la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent les diurétiques épargneurs du potassium, les suppléments potassiques.
- furosémide, un médicament appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez.
- kétoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons.
- certains types de médicaments contre la douleur appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Aliments et boissons

Vous devez prendre Enviage avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre Enviage avec du jus de pamplemousse.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Enviage si vous êtes enceinte. Il est important d'avertir immédiatement votre médecin si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez une grossesse. N'allaitiez pas si vous prenez Enviage.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez présenter des étourdissements, ce qui peut altérer vos capacités de concentration. Avant de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou d'accomplir d'autres activités nécessitant de la concentration, vous devez vous assurer de connaître votre réaction aux effets d'Enviage.

3. COMMENT PRENDRE ENVIAGE

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Les personnes présentant une pression artérielle élevée ne ressentent souvent aucun signe particulier. Dans de nombreux cas, la personne peut se sentir tout à fait normale. Il est très important de prendre ce médicament exactement comme votre médecin vous l'indique, afin d'obtenir les meilleurs résultats et de réduire le risque d'effets secondaires. Continuez à vous rendre à vos consultations médicales même si vous vous sentez bien.

La dose initiale habituelle est d'un comprimé à 150 mg une fois par jour.

En fonction de votre réponse au traitement, il est possible que votre médecin vous prescrive une dose plus élevée d'un comprimé à 300 mg une fois par jour. Votre médecin peut prescrire Enviage en même temps que d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre vos comprimés avec un peu d'eau. Vous devez prendre Enviage avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre Enviage avec du jus de pamplemousse.

Si vous avez pris plus d'Enviage que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés d'Enviage, veuillez consulter immédiatement un médecin. Vous pourriez nécessiter des soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Enviage

Si vous oubliez de prendre une dose d'Enviage, prenez-la dès que vous vous en rendez compte puis prenez la dose suivante au moment habituel. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, vous devez simplement prendre le comprimé suivant au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Enviage peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Fréquent (survenant chez moins de 1 patient sur 10) : Diarrhées.

Peu fréquent (survenant chez moins de 1 patient sur 100) : Eruption cutanée.

Rare (survenant chez moins de 1 patient sur 1 000) : Angioedèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : Troubles rénaux.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ENVIAGE

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Enviage après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Enviage

- La substance active est l'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) 150 mg.
- Les autres composants sont : crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, macrogol, cellulose microcristalline, povidone, silice colloïdale anhydre, talc, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer noir (E 172), oxyde de fer rouge (E 172).

Qu'est-ce qu'Enviage et contenu de l'emballage extérieur

Enviage 150 mg comprimés pelliculés se présente sous forme de comprimés ronds, biconvexes, roses clairs, portant l'inscription « IL » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Enviage est disponible en boîtes contenant 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimés. Les boîtes contenant 84 (3x28), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimés sont des conditionnements multiples. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Enviage 300 mg comprimés pelliculés Aliskiren

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Enviage et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Enviage
3. Comment prendre Enviage
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Enviage
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QU'ENVIAGE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Enviage appartient à une nouvelle classe de médicaments appelés inhibiteurs de la rénine. Enviage aide à abaisser une pression artérielle élevée. Les inhibiteurs de la rénine diminuent la quantité d'angiotensine II produite par le corps. L'angiotensine II provoque un rétrécissement des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. La réduction de la quantité d'angiotensine II permet aux vaisseaux sanguins de se relâcher, ce qui abaisse la pression artérielle.

Une pression artérielle élevée augmente la charge de travail du cœur et des artères. Si cela persiste de manière prolongée, cela peut entraîner une altération des vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et peut donner lieu à un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, une crise cardiaque ou une insuffisance rénale. La diminution de la pression artérielle à un niveau normal réduit le risque de développer ces affections.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ENVIAGE

Ne prenez jamais Enviage

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'aliskiren ou à l'un des autres composants contenus dans Enviage. Si vous pensez être allergique, veuillez demander conseil à votre médecin.
- si vous avez déjà été sujet à des angioedèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue) en prenant de l'aliskiren.
- durant les 6 derniers mois de grossesse ou si vous allaitez, voir rubrique Grossesse et allaitement.
- si vous prenez de la ciclosporine (un médicament utilisé en cas de greffe d'organe pour prévenir le rejet d'organe ou utilisé dans d'autres circonstances, par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique) ou du vérapamil (un médicament utilisé pour diminuer la pression artérielle, pour corriger le rythme cardiaque ou pour traiter l'angine de poitrine) ou de la quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).

Faites attention avec Enviage

- si vous prenez un diurétique (un type de médicament qui augmente la quantité d'urine que vous produisez).
- si vous avez une altération de la fonction rénale.
- si vous êtes sujet à des angioedèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue).

Si vous êtes dans l'une de ces situations, parlez-en à votre médecin avant de prendre Enviage.

L'utilisation d'Enviage n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Il n'existe aucune recommandation spécifique concernant la dose chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Votre médecin peut avoir besoin de modifier votre dose et/ou de prendre d'autres précautions si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- médicaments augmentant la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent les diurétiques épargneurs du potassium, les suppléments potassiques.
- furosémide, un médicament appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez.
- kétoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons.
- certains types de médicaments contre la douleur appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Aliments et boissons

Vous devez prendre Enviage avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre Enviage avec du jus de pamplemousse.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Enviage si vous êtes enceinte. Il est important d'avertir immédiatement votre médecin si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez une grossesse. N'allaitiez pas si vous prenez Enviage.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez présenter des étourdissements, ce qui peut altérer vos capacités de concentration. Avant de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou d'accomplir d'autres activités nécessitant de la concentration, vous devez vous assurer de connaître votre réaction aux effets d'Enviage.

3. COMMENT PRENDRE ENVIAGE

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Les personnes présentant une pression artérielle élevée ne ressentent souvent aucun signe particulier. Dans de nombreux cas, la personne peut se sentir tout à fait normale. Il est très important de prendre ce médicament exactement comme votre médecin vous l'indique, afin d'obtenir les meilleurs résultats et de réduire le risque d'effets secondaires. Continuez à vous rendre à vos consultations médicales même si vous vous sentez bien.

La dose initiale habituelle est d'un comprimé à 150 mg une fois par jour.

En fonction de votre réponse au traitement, il est possible que votre médecin vous prescrive une dose plus élevée d'un comprimé à 300 mg une fois par jour. Votre médecin peut prescrire Enviage en même temps que d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre vos comprimés avec un peu d'eau. Vous devez prendre Enviage avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre Enviage avec du jus de pamplemousse.

Si vous avez pris plus d'Enviage que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés d'Enviage, veuillez consulter immédiatement un médecin. Vous pourriez nécessiter des soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Enviage

Si vous oubliez de prendre une dose d'Enviage, prenez-la dès que vous vous en rendez compte puis prenez la dose suivante au moment habituel. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, vous devez simplement prendre le comprimé suivant au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Enviage peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Fréquent (survenant chez moins de 1 patient sur 10) : Diarrhées.

Peu fréquent (survenant chez moins de 1 patient sur 100) : Eruption cutanée.

Rare (survenant chez moins de 1 patient sur 1 000) : Angioedèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : Troubles rénaux.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ENVIAGE

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Enviage après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Enviage

- La substance active est l'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) 300 mg.
- Les autres composants sont : crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, macrogol, cellulose microcristalline, povidone, silice colloïdale anhydre, talc, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer noir (E 172), oxyde de fer rouge (E 172).

Qu'est-ce qu'Enviage et contenu de l'emballage extérieur

Enviage 300 mg comprimés pelliculés se présente sous forme de comprimés ovales, biconvexes, rouges clairs, portant l'inscription « IU » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Enviage est disponible en boîtes contenant 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimés. Les boîtes contenant 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimés sont des conditionnements multiples. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est