

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Enviage 150 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Halvány rózsaszín, biconvex, kerek tabletták, az egyik oldalon „IL”, a másikon „NVR” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Enviage ajánlott adagja napi egyszer 150 mg. Olyan betegek esetében, akiknek a vérnyomását nem lehet megfelelően beállítani, az adagot napi egyszer 300 mg-ra lehet emelni.

A vérnyomáscsökkentő hatás a napi egyszer 150 mg-os adaggal történő kezelés megkezdése után leginkább két héten belül jelentkezik (85-90%).

Az Enviage önmagában vagy egyéb vérnyomáscsökkentőkkel kombinációban is alkalmazható (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az Enviage-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad grépfrútlevet fogyasztani az Enviage bevitelével egyidőben.

Beszűkült vesefunkció

Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Beszűkült májfunkció

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Idős betegek (65 év felett)

Idős betegek esetében nincs szükség a kezdő adag módosítására.

Gyermekek (18 év alatt)

Az Enviage nem javallott 18 év alatti gyermekek és serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.

A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).

Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a nagyon erős P-glikoprotein inhibitor ciklosporinnal és egyéb erős P-glikoprotein inhibitorokkal (kinidin, verapamil) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A renin-angiotenzin rendszerre (RAS) ható egyéb gyógyszereket szedő és/vagy beszűkült vesefunkciójú és/vagy cukorbetegségben szenvedő betegeknél megnő a hiperkalémia kialakulásának kockázata az aliszkiren-kezelés alatt.

Az aliszkirent óvatosan kell alkalmazni súlyos pangásos szívelégtelenségben (NYHA III.-IV. funkcionális stádium) szenvedő betegek esetében.

Súlyos és tartós hasmenés esetén az Enviage-kezelést meg kell szakítani.

Angioödéma

A renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb szerekhez hasonlóan, az aliszkirennel kezelt betegeknél is beszámoltak angioödémáról. Ha angioödéma alakul ki, akkor az Enviage szedését azonnal abba kell hagyni, és a panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig megfelelő kezeléssel és ellenőrzéssel kell gondoskodni. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalint kell adni. Emellett a beteg légutainak biztosításához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

Nátrium és/vagy volumenhiányos betegek

Kifejezett volumen- és/vagy sóhiányos betegekben (pl. vízhajtók nagy adagú alkalmazása esetén) az Enviage-kezelés megkezdése után tünetekkel kísért hipotónia fordulhat elő. Ezt a kórállapotot az Enviage alkalmazása előtt rendezni kell, vagy a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell megkezdni.

Beszűkült vesefunkció

Klinikai vizsgálatokban az Enviage hatását nem tanulmányozták súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú hipertóniás betegekben (szérumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vagy $1,70 \text{ mg/dl}$ nők esetében és $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vagy $2,00 \text{ mg/dl}$ férfiak esetében és/vagy a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) számított értéke $< 30 \text{ ml/perc}$) illetve olyan betegekben, akik kórelőzményében dialízis, nefrózis szindróma vagy renovaskuláris hipertónia szerepelt. Súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú hipertóniás betegek kezelésakor fokozott óvatossággal kell eljárni, az Enviage-ra vonatkozó biztonságossági adatok hiánya miatt.

A renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan óvatosságra van szükség, ha az aliszkirent veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségek fennállása, például hipovolémia (pl. vérvesztés, súlyos, elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb.), szívbetegség, májbetegség vagy vesebetegség esetén adják. A forgalomba hozatalt követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegeknél akut veseelégtelenségről számoltak be, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen tünete fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

A veseartéria szűkülete

Nem állnak rendelkezésre kontrollált klinikai vizsgálatokból származó adatok az Enviage alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal a renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, fokozott a vesekárosodás kockázata, az akut veseelégtelenséget is

beleértve, ha a veseartéria-szűkületben szenvedő betegeket aliszkiárennel kezelik. Ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

Közepes erősségű P-gp inhibitorok

300 mg aliszkiáren és 200 mg ketokonazol egyidejű alkalmazása az aliszkiáren AUC-értékének 76%-os emelkedését eredményezte, azonban a P-gp inhibitorok, mint a ketokonazol, várhatóan nagyobb mértékben emelik a szöveti-, mint a plazmakoncentrációkat. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkiárent közepes erősségű P-gp inhibitorokkal, pl. ketokonazzal egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nincsenek ismert, klinikailag releváns gyógyszerkölsönhatások az Enviage és a hipertónia vagy diabétesz kezelésére gyakran alkalmazott gyógyszerek között.

Klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban többek között az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, izosorbid-5-mononitrát, ramipril és hidroklorotiazid. Kölsönhatást nem mutattak ki.

Az aliszkiáren egyidejű alkalmazása valzartánnal (↓28%), metforminnal (↓28%), amlodipinnel (↑29%) vagy cimetidinnel (↑19%) az Enviage $C_{\max}$ - vagy AUC-értékének 20-30%-os változását eredményezte. Az atorvasztatinnal egyidejűleg alkalmazott Enviage egyensúlyi állapotban mért AUC- és $C_{\max}$ -értéke 50%-kal nőtt. Az egyidejűleg adott Enviage nem befolyásolta jelentősen az atorvasztatin, valzartán, metformin vagy amlodipin farmakokinetikáját. Ebből adódóan egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges módosítani az Enviage vagy ezen gyógyszerkészítmények adagolását.

Az Enviage valamelyest csökkentheti a digoxin biohasznosulását.

Az előzetes adatok arra utalnak, hogy az irbezartán csökkentheti az Enviage AUC- és $C_{\max}$ -értékét.

Kísérleti állatokban kimutatták, hogy a P-gp jelentős mértékben meghatározza az Enviage biohasznosulását. Ennek megfelelően a P-gp induktorai (orbáncfű, rifampicin) csökkenthetik az Enviage biohasznosulását.

CYP450 interakciók

Az aliszkiáren nem gátolja a CYP450 izoenzimeket (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A). Az aliszkiáren nem induktora a CYP3A4 enzimnek. Ezért az aliszkiáren várhatóan nem befolyásolja az ezen enzimeket gátló, indukáló, illetve az ezen enzimek által metabolizált vegyületek szisztémás expozícióját. Az aliszkiárent minimálisan metabolizálják a citokróm P450 enzimek. Ezért nem várhatóak a CYP450 izoenzimek gátlása vagy indukálása révén létrejövő kölsönhatások. Ugyanakkor a CYP3A4 inhibitorok gyakran hatással vannak a P-gp-re is. Ezért a P-gp-t is gátló CYP3A4 inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás esetén fokozott aliszkiáren-expozíció várható (lásd lent a P-glikoprotein interakciókat).

P-glikoprotein interakciók

Az aliszkiárennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) a fő efflux-rendszer, ami közreműködik az aliszkiáren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában. A P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű, rifampicin) ily módon csökkenthetik az Enviage biohasznosulását. Bár ezt nem vizsgálták az aliszkiáren esetében, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztrátok szöveti felvételét is kontrollálja és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölsönhatások lehetősége vélhetően e transzporter gátlása mértékének a függvénye.

P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok

Atenolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor atorvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliskiren (300 mg) egyensúlyi állapotú AUC-je és C_{max} -a 50%-kal megemelkedett.

Közepes erősségű P-gp inhibitorok

A ketokonazol (200 mg) aliskirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliskiren plazmaszintjének (AUC és C_{max}) 80%-os emelkedését eredményezte. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliskiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliskiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Az aliskiren plazmaszintjének ketokonazol jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliskiren dózisének kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollós klinikai vizsgálatok során az aliskiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Mégis, a P-gp inhibitorok várhatóan nagyobb mértékben emelik a szöveti-, mint a plazmakoncentrációkat. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliskirent ketokonazzal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (ítakonazol, klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.

Erős P-gp inhibitorok

Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerköcsönhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliskiren C_{max} -át körülbelül a 2,5-szeresére és az AUC-jét mintegy 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliskiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Ezért az aliskiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Furoszemid

Az aliskiren és a furoszemid egyidejű alkalmazása esetén a furoszemid AUC-értéke 28%-kal, C_{max} -értéke 49%-kal csökkent. Ennek megfelelően, volumen-túlterheléssel járó klinikai állapotokban a furoszemid-kezelés megkezdésekor, illetve az adag módosításakor a szubterápiás dózisban történő alkalmazás elkerülése érdekében a gyógyszer hatásainak ellenőrzése javasolt.

Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok)

Egyéb, a renin-angiotenzin rendszerre ható szerekhez hasonlóan, az NSAID-ok csökkenthetik az aliskiren vérnyomáscsökkentő hatását. Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliskiren a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget is, ami rendszerint reverzibilis. Ezért az aliskiren és egy NSAID kombinációja elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.

Kálium és kálium-megtakarító vízhajtók

A renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb hatóanyagok alkalmazásával szerzett tapasztalatok alapján a kálium-megtakarító vízhajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók vagy a káliumszintet esetleg növelő, egyéb anyagok (pl. heparin) egyidejű alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a gyógyszerek egyidejű alkalmazását nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt.

Grépfrútlé

Adatok hiányában a grépfrútlé és az aliskiren közötti interakció lehetősége nem zárható ki. Nem szabad grépfrútlévet fogyasztani az Enviage bevitelével egyidőben.

Warfarin

Az Enviage-nak a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

Táplálkozás

A magas zsírtartalmú ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az Enviage felszívódását.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs adat az aliskiren tekintetében. Az Enviage nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a RAS-ra ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálozással járt. Mint minden, közvetlenül a RAS-ra ható gyógyszert, az Enviage-t sem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, illetve olyan nők esetében, akik terhességet terveznek, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont). A RAS-ra ható bármilyen készítmény rendelése esetén az orvosnak fel kell világosítania a fogamzóképes korú nőket ezen szerek terhesség alatti alkalmazásának lehetséges kockázatairól. Amennyiben a kezelés ideje alatt mutatják ki a terhességet, az Enviage-kezelést ennek megfelelően meg kell szakítani.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliskiren kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az Enviage kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe. Ennek következtében az Enviage alkalmazása nem javasolt szoptató nők számára.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Ugyanakkor gépjárművek vezetésekör vagy gépek üzemeltetésekör figyelembe kell venni azt, hogy minden vérnyomáscsökkentő kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy fáradtság. Az Enviage elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az Enviage biztonságossági értékelését több mint 7800 beteg bevonásával végezték, akik közül több mint 2300 beteget 6 hónapnál, és több mint 1200 beteget 1 évnél hosszabb ideig kezeltek. A mellékhatások előfordulási gyakorisága nem mutatott összefüggést a nemmel, életkorral, testtömeg index-szel, rasszal vagy etnikai hovatartozással. Az Enviage-kezelés mellett fellépő mellékhatások összesített incidenciája 300 mg-ig terjedő adagok mellett hasonló volt a placebo mellett látottakhoz. A nemkívánatos hatások általában enyhék és átmenetiek voltak, és csak ritkán igényelték a kezelés megszakítását. A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés.

A köhögés incidenciája hasonló volt a placebót (0,6%) és az Enviage-t kapó (0,9%) betegek körében.

A mellékhatásokat (1. táblázat) csökkenő gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon kerülnek osztályozásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), ide értve az egyedi eseteket is. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hasmenés
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Kiütés
Ritka:	Angioödéma

Enviage-kezelés során előfordult angioödéma. A kontrollos klinikai vizsgálatokban az Enviage-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma, és annak gyakorisága hasonló volt, mint a placebo- vagy a hidroklorotiazid-kezelés mellett. Angioödéma előfordulásáról a forgalomba hozatalt

követően szintén beszámoltak (a gyakoriság nem ismert). Allergiás reakcióra utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési nehézségre, nyelési nehézségre, illetve az arc-, a végtagok-, a szemek-, az ajkak- vagy a nyelv duzzanatára) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Kontrollos klinikai vizsgálatokban az Enviage alkalmazásához nem gyakran társult a standard laboratóriumi paraméterek klinikailag releváns változása. Hipertóniás betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az Enviage nem gyakorolt klinikailag számottevő hatást az összkoleszterin-, HDL-koleszterin- (nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin), éhgyomri triglicerid-, éhgyomri cukor- vagy húgysavszintekre.

Hemoglobin és hematokrit: Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerek, így pl. az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACEI) és az angiotenzin receptor blokkolók kapcsán is leírták.

Szérum kálium: A szérum káliumszint emelkedése enyhe volt és ritkán alakult ki az Enviage monoterápiában részesülő esszenciális hipertóniás betegekben (Enviage: 0,9% vs. placebo: 0,6%). Ugyanakkor egy olyan vizsgálatban, amelyben diabéteszes betegpopulációban az Enviage-t ACE-gátlóval kombinációban alkalmazták, a szérum káliumszint emelkedése gyakoribb volt (5,5%). Ennek megfelelően, a RAS-ra ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, diabetes mellitus, vesebetegség vagy szívelégtelenség fennállása esetén az Enviage-kezelés ideje alatt javasolt rutinszerűen monitorozni az elektrolitok szintjét és a vesefunkciót.

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

4.9 Túlادagolás

Humán alkalmazás kapcsán előforduló túlادagolásról korlátozott adatok állnak rendelkezésre. Az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a túlادagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás. Tünetekkel kísért hipotónia kialakulása esetén szupportív kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Renin inhibitor, ATC kód: C09XA02

Az aliszkiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

A renin nevű enzim gátlása révén az aliszkiren a RAS-t az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAS-t gátló egyéb szerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliszkiren-kezelés hatására hipertóniás betegekben körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliszkirent egyéb vérnyomáscsökkentő szerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatás eltéréseinek klinikai vonatkozása.

Hipertónia

Hipertóniás betegekben az Enviage napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dóziszfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a

diasztolés válasz tekintetében a csúcs/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt. Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól. Az Enviage hatását 1864 hatvanöt éves vagy idősebb, illetve 426 hetvenöt éves vagy idősebb betegben vizsgálták.

Az Enviage monoterápiát értékelő vizsgálatok alapján az Enviage vérnyomáscsökkentő hatása hasonló, mint más osztályba tartozó vérnyomáscsökkentőké, pl. ACE-gátlóké vagy ARB-ké. Vízhajtóval (hidroklorotiazid – HCT) összehasonlítva, 12 hetes kezelés során a 300 mg-os Enviage 17,0/12,3 Hgmm-rel, míg a 25 mg HCT 14,4/10,5 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást. Diabéteszes hipertóniás betegekben az Enviage monoterápia biztonságos és hatásos volt.

Kombinációs terápiát értékelő vizsgálatok állnak rendelkezésre, melyekben az Enviage-t a vizelethajtó hidroklorotiaziddal, az ACE-gátló ramiprillel, a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipinnel, az angiotenzin-receptor gátló valzartánnal, illetve a béta-blokkoló atenolollal adták együtt. Ezen kombinációkat a betegek jól tolerálták. Az Enviage additív vérnyomáscsökkentő hatást idézett elő hidroklorotiaziddal, illetve ramiprillel együtt adva. Azon betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipin 5 mg-jára, a kezelés kiegészítése 150 mg Enviage-zsal hasonló vérnyomáscsökkentő hatást eredményezett, mint amit az amlodipin adagjának 10 mg-ra történő emelése mellett értek el, de az ödéma incidenciája alacsonyabb volt (150 mg aliskiren/5 mg amlodipin: 2,1% vs. 10 mg amlodipin: 11,2%). Az angiotenzin-receptor gátló valzartánnal kombinációban adott Enviage additív vérnyomáscsökkentő hatást mutatott a kifejezetten a kombinációs terápia hatásának tanulmányozására tervezett vizsgálat során.

A 25 mg-os HCT-kezelésre nem megfelelően reagáló elhízott, hipertóniás betegekben a kezelés kiegészítése 300 mg Enviage-zsal hasonló mértékű additív vérnyomáscsökkenést eredményezett, mint a kezelés kiegészítése 300 mg irbezartánnal vagy 10 mg amlodipinnel. Diabéteszes hipertóniás betegekben a ramipril mellett adott Enviage additív vérnyomáscsökkentő hatású volt, de az Enviage és ramipril kombináció mellett alacsonyabb volt a köhögés incidenciája (1,8%), mint a ramipril mellett (4,7%).

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hipotóniát, illetve a pulzusszáma gyakorolt hatást. Túlzott mértékű hipotóniát nem gyakran (0,1%) figyeltek meg Enviage monoterápiában részesülő, nem szövődményes hipertóniás betegekben. Hipotóniát szintén nem gyakran (<1%) figyeltek meg egyéb vérnyomáscsökkentővel történő kombinációs kezelés mellett. A kezelés leállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 302, enyhe/fokú stabil szívelégtelenségben szenvedő beteg részvételével végzett 3 hónapos vizsgálatban, amelyben minden beteg a stabil szívelégtelenség szokásos kezelésében részesült, a kezelés Enviage 150 mg filmtablettával való kiegészítését jól tolerálták. A B-típusú natriuretikus peptid (BNP)-szintek az Enviage-karon 25%-kal csökkentek a placebo-karhoz képest. Ennek klinikai jelentősége azonban nem ismert.

Egy 6 hónapos vizsgálatban, amelyben 599 magasvérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben és vesekárosodásban szenvedő beteg vett részt, akik mindannyian 100 mg lozartánt kaptak és optimalizált antihipertenzív bázisterápiában részesültek, a kezelés Enviage 300 mg filmtablettával történő kiegészítése a placebohoz képest a vizelet albumin/kreatinin arány (UACR – urinary albumin:creatinine ratio) 20%-os, vagyis 58 mg/mmol-ról 46 mg/mmol-ra történő csökkenéséhez vezetett. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél az UACR a kiindulási állapothoz képest a vizsgálat végére legalább 50%-kal csökkent, 24,7% volt az Enviage és 12,5% a placebo esetén. A vérnyomásra gyakorolt hatás nélkül, önmagában az UACR-csökkenés klinikai jelentőségét nem állapították meg.

Az Enviage nem befolyásolta a kreatinin szérumkoncentrációt, de a $\geq 6,0$ mmol/l-es szérum-káliumkoncentráció gyakoribbá vált (4,2%, ill. 1,9% a placebo esetén), bár ez nem volt statisztikailag szignifikáns.

Jelenleg nem ismertek az Enviage mortalitásra, kardiovaszkuláris morbiditásra és célszerv károsodásra gyakorolt kedvező hatásai.

Szív-elektrofiziológia

Egy randomizált, kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatban hagyományos és Holter EKG-vizsgálatok alapján nem számoltak be a QT-intervallumra gyakorolt hatásról.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Szájon át történő bevétel követően az aliszkiren plazma csúskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a C_{max} -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

Megoszlás

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagymértékben megoszlik az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése mérsékelt (47-51%) és a koncentrációtól független.

Metabolizmus és elimináció

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a széklettel ürül (78%). A teljes, orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4. A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

Linearitás/non-linearitás

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével arányosnál nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC ~2,3-szoros, a C_{max} ~2,6-szoros növekedését eredményezi. Egyensúlyi állapotban a non-linearitás kifejezettebb lehet. A linearitástól való eltérésért felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

Speciális betegcsoportok

Az aliszkiren nemtől, életkortól, testtömeg indextől és etnikai hovatartozástól függetlenül hatékony, naponta egyszer alkalmazandó vérnyomáscsökkentő, felnőtt betegek számára.

Az AUC-értéke 50%-kal magasabb idősokban (> 65 év), mint fiatal egyéneknél. A nem, testsúly és etnikai hovatartozás nem befolyásolja klinikailag releváns módon az aliszkiren farmakokinetikáját.

Az aliszkiren farmakokinetikáját vizsgálták különböző mértékben beszűkült vesefunkciójú betegekben. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében az aliszkiren relatív C_{max} - és AUC-értéke az egészséges alanyokban mért értékek 0,8-2-szerese volt egyszeri adagolást követően és egyensúlyi állapotban. Ezen megfigyelt változások azonban nem korreláltak a vesefunkció beszűkülésének mértékével. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az Enviage kezdő adagját, mindamellett súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú betegek esetében körültekintéssel kell eljárni.

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, az aliszkiren farmakokinetikája nem változott jelentősen. Ebből adódóan beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdő adagját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A karcinogén potenciált egy 2 éves patkánykísérletben és egy, transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban tanulmányozták. Karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél-adenómát és egy cökum-adenokarcinómát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. Bár az aliszkiren ismert, irritációt okozó hatással rendelkezik, az egészséges önkéntesek bevonásával végzett humán vizsgálatban a 300 mg-os adag mellett megállapított biztonsági határértékek a 250 mg/kg/nap dózissal patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban mért értékek 9-11-szeresének felelnek meg a széklet koncentrációk, illetve 6-szorosának a nyálkahártya koncentrációk alapján.

Az *in vitro* és *in vivo* mutagenitási vizsgálatokban az aliszkiren egyáltalán nem mutatott mutagén potenciált. A vizsgálatok bakteriális és emlős sejtvonalakon végzett *in vitro*, valamint patkányokon végzett *in vivo* vizsgálatokból álltak.

Az aliszkirennel végzett reprodukív toxicitási vizsgálatokban nem mutattak ki embrio-foetalis toxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot patkányokban 600 mg/kg/nap-ig, nyulakban 100 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. Nem figyeltek meg a fertilitásra, a prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásokat patkányokban 250 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. A patkányokban, illetve nyulakban alkalmazott adagok a legnagyobb javasolt humán adag (300 mg) melletti szisztémás expozíció 1-4-szeresét, illetve 1-5-szörösét eredményezték.

A biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszkiren ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kroszpovidon
Magnézium-sztearát
Mikrokristályos cellulóz
Povidon
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Hipromellóz
Makrogol
Talkum
Fekete vas-oxid (E 172)
Vörös vas-oxid (E 172)
Titán-dioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Nedvességtől védve, az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PA/Alu/PVC buboréksomagolás

Csomagolási egységek: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 vagy 280 tabletta.

Csomagolási egységek: 84 (3x28), 98 (2x49) vagy 280 (20x14) tabletta gyűjtőcsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/406/001-010

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2007.08.22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Enviage 300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Halvány piros, bikonvex, ovális tablettá, az egyik oldalon „IU”, a másikon „NVR” felírással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Enviage ajánlott adagja napi egyszer 150 mg. Olyan betegek esetében, akiknek a vérnyomását nem lehet megfelelően beállítani, az adagot napi egyszer 300 mg-ra lehet emelni.

A vérnyomáscsökkentő hatás a napi egyszer 150 mg-os adaggal történő kezelés megkezdése után leginkább két héten belül jelentkezik (85-90%).

Az Enviage önmagában vagy egyéb vérnyomáscsökkentőkkel kombinációban is alkalmazható (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az Enviage-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad grépfrútlevet fogyasztani az Enviage bevitelével egyidőben.

Beszűkült vesefunkció

Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Beszűkült májfunkció

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Idős betegek (65 év felett)

Idős betegek esetében nincs szükség a kezdő adag módosítására.

Gyermekek (18 év alatt)

Az Enviage nem javallott 18 év alatti gyermekek és serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Kórtörténetben szereplő, aliszkirennel szemben kialakuló angioödéma.

A terhesség második és harmadik harmada (lásd 4.6 pont).

Az aliszkiren egyidejű alkalmazása a nagyon erős P-glikoprotein inhibitor ciklosporinnal és egyéb erős P-glikoprotein inhibitorokkal (kinidin, verapamil) ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A renin-angiotenzin rendszerre (RAS) ható egyéb gyógyszereket szedő és/vagy beszűkült vesefunkciójú és/vagy cukorbetegségben szenvedő betegeknél megnő a hiperkalémia kialakulásának kockázata az aliszkiren-kezelés alatt.

Az aliszkirent óvatosan kell alkalmazni súlyos pangásos szívelégtelenségben (NYHA III.-IV. funkcionális stádium) szenvedő betegek esetében.

Súlyos és tartós hasmenés esetén az Enviage-kezelést meg kell szakítani.

Angioödéma

A renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb szerekhez hasonlóan, az aliszkirennel kezelt betegeknél is beszámoltak angioödémáról. Ha angioödéma alakul ki, akkor az Enviage szedését azonnal abba kell hagyni, és a panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig megfelelő kezeléssel és ellenőrzéssel kell gondoskodni. Ha a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, akkor adrenalint kell adni. Emellett a beteg légutainak biztosításához szükséges intézkedéseket is meg kell tenni.

Nátrium és/vagy volumenhiányos betegek

Kifejezett volumen- és/vagy sóhiányos betegekben (pl. vízhajtók nagy adagú alkalmazása esetén) az Enviage-kezelés megkezdése után tünetekkel kísért hipotónia fordulhat elő. Ezt a kórállapotot az Enviage alkalmazása előtt rendezni kell, vagy a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell megkezdni.

Beszűkült vesefunkció

Klinikai vizsgálatokban az Enviage hatását nem tanulmányozták súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú hipertóniás betegekben (szérumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vagy $1,70 \text{ mg/dl}$ nők esetében és $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vagy $2,00 \text{ mg/dl}$ férfiak esetében és/vagy a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) számított értéke $< 30 \text{ ml/perc}$) illetve olyan betegekben, akik kórelőzményében dialízis, nefrózis szindróma vagy renovaskuláris hipertónia szerepelt. Súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú hipertóniás betegek kezelésakor fokozott óvatossággal kell eljárni, az Enviage-ra vonatkozó biztonságossági adatok hiánya miatt.

A renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan óvatosságra van szükség, ha az aliszkirent veseműködési zavar kialakulására hajlamosító betegségek fennállása, például hipovolémia (pl. vérvesztés, súlyos, elhúzódó hasmenés, elhúzódó hányás, stb.), szívbetegség, májbetegség vagy vesebetegség esetén adják. A forgalomba hozatalt követően aliszkirent kapó, veszélyeztetett betegeknél akut veseelégtelenségről számoltak be, ami a kezelés felfüggesztésekor reverzibilis volt. Amennyiben a veseelégtelenség bármilyen tünete fellép, az aliszkiren-kezelést azonnal fel kell függeszteni.

A veseartéria szűkülete

Nem állnak rendelkezésre kontrollált klinikai vizsgálatokból származó adatok az Enviage alkalmazásáról egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkületben, illetve a szoliter vese artériájának szűkületében szenvedő betegek esetén. Mindazonáltal a renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, fokozott a vesekárosodás kockázata, az akut veseelégtelenséget is

beleértve, ha a veseartéria-szűkületben szenvedő betegeket aliszkiárennel kezelik. Ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges. Amennyiben veseelégtelenség alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni.

Közepes erősségű P-gp inhibitorok

300 mg aliszkiáren és 200 mg ketokonazol egyidejű alkalmazása az aliszkiáren AUC-értékének 76%-os emelkedését eredményezte, azonban a P-gp inhibitorok, mint a ketokonazol, várhatóan nagyobb mértékben emelik a szöveti-, mint a plazmakoncentrációkat. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkiárent közepes erősségű P-gp inhibitorokkal, pl. ketokonazzal egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nincsenek ismert, klinikailag releváns gyógyszerkölsönhatások az Enviage és a hipertónia vagy diabétesz kezelésére gyakran alkalmazott gyógyszerek között.

Klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban többek között az alábbi vegyületeket tanulmányozták: acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, izosorbid-5-mononitrát, ramipril és hidroklorotiazid. Kölsönhatást nem mutattak ki.

Az aliszkiáren egyidejű alkalmazása valzartánnal (↓28%), metforminnal (↓28%), amlodipinnel (↑29%) vagy cimetidinnel (↑19%) az Enviage $C_{\max}$ - vagy AUC-értékének 20-30%-os változását eredményezte. Az atorvasztatinnal egyidejűleg alkalmazott Enviage egyensúlyi állapotban mért AUC- és $C_{\max}$ -értéke 50%-kal nőtt. Az egyidejűleg adott Enviage nem befolyásolta jelentősen az atorvasztatin, valzartán, metformin vagy amlodipin farmakokinetikáját. Ebből adódóan egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges módosítani az Enviage vagy ezen gyógyszerkészítmények adagolását.

Az Enviage valamelyest csökkentheti a digoxin biohasznosulását.

Az előzetes adatok arra utalnak, hogy az irbezartán csökkentheti az Enviage AUC- és $C_{\max}$ -értékét.

Kísérleti állatokban kimutatták, hogy a P-gp jelentős mértékben meghatározza az Enviage biohasznosulását. Ennek megfelelően a P-gp induktorai (orbáncfű, rifampicin) csökkenthetik az Enviage biohasznosulását.

CYP450 interakciók

Az aliszkiáren nem gátolja a CYP450 izoenzimeket (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A). Az aliszkiáren nem induktora a CYP3A4 enzimnek. Ezért az aliszkiáren várhatóan nem befolyásolja az ezen enzimeket gátló, indukáló, illetve az ezen enzimek által metabolizált vegyületek szisztémás expozícióját. Az aliszkiárent minimálisan metabolizálják a citokróm P450 enzimek. Ezért nem várhatóak a CYP450 izoenzimek gátlása vagy indukálása révén létrejövő kölsönhatások. Ugyanakkor a CYP3A4 inhibitorok gyakran hatással vannak a P-gp-re is. Ezért a P-gp-t is gátló CYP3A4 inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás esetén fokozott aliszkiáren-expozíció várható (lásd lent a P-glikoprotein interakciókat).

P-glikoprotein interakciók

Az aliszkiárennel végzett preklinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy az MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) a fő efflux-rendszer, ami közreműködik az aliszkiáren tápcsatornából történő felszívódásában és epével való kiválasztásában. A P-gp induktorok (lyukaslevelű orbáncfű, rifampicin) ily módon csökkenthetik az Enviage biohasznosulását. Bár ezt nem vizsgálták az aliszkiáren esetében, de ismeretes, hogy a P-gp különféle szubsztrátok szöveti felvételét is kontrollálja és a P-gp inhibitorok növelhetik a szövet/plazma koncentráció-arányokat. Ezért a P-gp inhibitorok nagyobb mértékben emelhetik a szöveti, mint a plazmaszinteket. A P-gp helyen kialakuló gyógyszerkölsönhatások lehetősége vélhetően e transzporter gátlása mértékének a függvénye.

P-gp szubsztrátok vagy gyenge inhibitorok

Atenolollal, digoxinnal, amlodipinnel és cimetidinnel jelentős interakciót nem észleltek. Amikor atorvasztatinnal (80 mg) együtt alkalmazták, az aliszkiren (300 mg) egyensúlyi állapotú AUC-je és C_{max} -a 50%-kal megemelkedett.

Közepes erősségű P-gp inhibitorok

A ketokonazol (200 mg) aliszkirennel (300 mg) történő egyidejű alkalmazása az aliszkiren plazmaszintjének (AUC és C_{max}) 80%-os emelkedését eredményezte. Preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az aliszkiren és a ketokonazol egyidejű alkalmazása fokozza az aliszkiren tápcsatornából történő felszívódását, és csökkenti az epével történő kiválasztódását. Az aliszkiren plazmaszintjének ketokonazol jelenlétében történő megváltozása várhatóan abba a tartományba esik, amit az aliszkiren dózisének kétszeresére történő emelésével lehetne elérni. A kontrollós klinikai vizsgálatok során az aliszkiren legfeljebb 600 mg-os adagig, vagy a legmagasabb javasolt terápiás adag kétszereséig jól tolerálhatónak bizonyult. Mégis, a P-gp inhibitorok várhatóan nagyobb mértékben emelik a szöveti-, mint a plazmakoncentrációkat. Ezért óvatosság szükséges, ha az aliszkirent ketokonazzal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (ítakonazol, klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák.

Erős P-gp inhibitorok

Egy egészséges egyéneken végzett, egyadagos gyógyszerköcsönhatás-vizsgálat azt mutatta, hogy a ciklosporin (200 és 600 mg) 75 mg aliszkiren C_{max} -át körülbelül a 2,5-szeresére és az AUC-jét mintegy 5-szörösére emelte. Az emelkedés mértéke nagyobb aliszkiren dózisok alkalmazása esetén magasabb lehet. Ezért az aliszkiren és az erős P-gp inhibitorok egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Furoszemid

Az aliszkiren és a furoszemid egyidejű alkalmazása esetén a furoszemid AUC-értéke 28%-kal, C_{max} -értéke 49%-kal csökkent. Ennek megfelelően, volumen-túlterheléssel járó klinikai állapotokban a furoszemid-kezelés megkezdésekor, illetve az adag módosításakor a szubterápiás dózisban történő alkalmazás elkerülése érdekében a gyógyszer hatásainak ellenőrzése javasolt.

Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok)

Egyéb, a renin-angiotenzin rendszerre ható szerekhez hasonlóan, az NSAID-ok csökkenthetik az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatását. Egyes, beszűkült vesefunkciójú betegeknél (dehidrált vagy idős betegek) az NSAID-okkal egyidejűleg adott aliszkiren a veseműködés további romlását eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget is, ami rendszerint reverzibilis. Ezért az aliszkiren és egy NSAID kombinációja elővigyázatosságot igényel, különösen idős betegeknél.

Kálium és kálium-megtakarító vízhajtók

A renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb hatóanyagok alkalmazásával szerzett tapasztalatok alapján a kálium-megtakarító vízhajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók vagy a káliumszintet esetleg növelő, egyéb anyagok (pl. heparin) egyidejű alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedéséhez vezethet. Amennyiben a gyógyszerek egyidejű alkalmazását nélkülözhetetlennek tartják, elővigyázatosság javasolt.

Grépfrútlé

Adatok hiányában a grépfrútlé és az aliszkiren közötti interakció lehetősége nem zárható ki. Nem szabad grépfrútlevet fogyasztani az Enviage bevitelével egyidőben.

Warfarin

Az Enviage-nak a warfarin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

Táplálkozás

A magas zsírtartalmú ételek bizonyítottan számottevő mértékben csökkentik az Enviage felszívódását.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs adat az aliszkiren tekintetében. Az Enviage nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban (lásd 5.3 pont). Közvetlenül a RAS-ra ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálozással járt. Mint minden, közvetlenül a RAS-ra ható gyógyszert, az Enviage-t sem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, illetve olyan nők esetében, akik terhességet terveznek, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában (lásd 4.3 pont). A RAS-ra ható bármilyen készítmény rendelése esetén az orvosnak fel kell világosítania a fogamzóképes korú nőket ezen szerek terhesség alatti alkalmazásának lehetséges kockázatairól. Amennyiben a kezelés ideje alatt mutatják ki a terhességet, az Enviage-kezelést ennek megfelelően meg kell szakítani.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aliszkiren kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az Enviage kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe. Ennek következtében az Enviage alkalmazása nem javasolt szoptató nők számára.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Ugyanakkor gépjárművek vezetésekör vagy gépek üzemeltetésekör figyelembe kell venni azt, hogy minden vérnyomáscsökkentő kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy fáradtság. Az Enviage elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az Enviage biztonságossági értékelését több mint 7800 beteg bevonásával végezték, akik közül több mint 2300 beteget 6 hónapnál, és több mint 1200 beteget 1 évnél hosszabb ideig kezeltek. A mellékhatások előfordulási gyakorisága nem mutatott összefüggést a nemmel, életkorral, testtömeg index-szel, rasszal vagy etnikai hovatartozással. Az Enviage-kezelés mellett fellépő mellékhatások összesített incidenciája 300 mg-ig terjedő adagok mellett hasonló volt a placebo mellett látottakhoz. A nemkívánatos hatások általában enyhék és átmenetiek voltak, és csak ritkán igényelték a kezelés megszakítását. A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés.

A köhögés incidenciája hasonló volt a placebót (0,6%) és az Enviage-t kapó (0,9%) betegek körében.

A mellékhatásokat (1. táblázat) csökkenő gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon kerülnek osztályozásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), ide értve az egyedi eseteket is. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hasmenés
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Kiütés
Ritka:	Angioödéma

Enviage-kezelés során előfordult angioödéma. A kontrollos klinikai vizsgálatokban az Enviage-kezelés során ritkán fordult elő angioödéma, és annak gyakorisága hasonló volt, mint a placebo- vagy a hidroklorotiazid-kezelés mellett. Angioödéma előfordulásáról a forgalomba hozatalt

követően szintén beszámoltak (a gyakoriság nem ismert). Allergiás reakcióra utaló bármilyen tünet jelentkezése esetén (különös tekintettel a légzési nehézségre, nyelési nehézségre, illetve az arc-, a végtagok-, a szemek-, az ajkak- vagy a nyelv duzzanatára) a betegnek abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Kontrollos klinikai vizsgálatokban az Enviage alkalmazásához nem gyakran társult a standard laboratóriumi paraméterek klinikailag releváns változása. Hipertóniás betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az Enviage nem gyakorolt klinikailag számottevő hatást az összkoleszterin-, HDL-koleszterin- (nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin), éhgyomri triglicerid-, éhgyomri cukor- vagy húgysavszintekre.

Hemoglobin és hematokrit: Megfigyelték a hemoglobin és a hematokrit kismértékű csökkenését (átlagosan 0,05 mmol/l, illetve 0,16 térfogat-százalékos csökkenés). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani a kezelést vérszegénység miatt. Ezt a hatást a renin-angiotenzin rendszerre ható egyéb gyógyszerek, így pl. az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACEI) és az angiotenzin receptor blokkolók kapcsán is leírták.

Szérum kálium: A szérum káliumszint emelkedése enyhe volt és ritkán alakult ki az Enviage monoterápiában részesülő esszenciális hipertóniás betegekben (Enviage: 0,9% vs. placebo: 0,6%). Ugyanakkor egy olyan vizsgálatban, amelyben diabéteszes betegpopulációban az Enviage-t ACE-gátlóval kombinációban alkalmazták, a szérum káliumszint emelkedése gyakoribb volt (5,5%). Ennek megfelelően, a RAS-ra ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, diabetes mellitus, vesebetegség vagy szívelégtelenség fennállása esetén az Enviage-kezelés ideje alatt javasolt rutinszerűen monitorozni az elektrolitok szintjét és a vesefunkciót.

A forgalomba hozatalt követően veseműködési zavarról és heveny veseelégtelenség eseteiről számoltak be veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

4.9 Túlادagolás

Humán alkalmazás kapcsán előforduló túlادagolásról korlátozott adatok állnak rendelkezésre. Az aliszkiren vérnyomáscsökkentő hatásából adódóan a túlادagolás legvalószínűbb tünete az alacsony vérnyomás. Tünetekkel kísért hipotónia kialakulása esetén szupportív kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Renin inhibitor, ATC kód: C09XA02

Az aliszkiren a humán renin orálisan aktív, nem-peptid típusú, hatásos és szelektív, direkt inhibitora.

A renin nevű enzim gátlása révén az aliszkiren a RAS-t az aktiváció pontján gátolja, megakadályozva az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, és csökkentve az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg a RAS-t gátló egyéb szerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor blokkolók [ARB]) a plazma renin aktivitás (PRA) kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliszkiren-kezelés hatására hipertóniás betegekben körülbelül 50-80%-kal csökken a PRA. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliszkirent egyéb vérnyomáscsökkentő szerekkel kombinációban alkalmazták. Jelenleg nem ismert a PRA-ra gyakorolt hatás eltéréseinek klinikai vonatkozása.

Hipertónia

Hipertóniás betegekben az Enviage napi egyszeri 150 mg, illetve 300 mg dózisban történő adagolása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás dózisfüggő csökkenését eredményezte a teljes 24 órás dózisintervallum alatt (a terápiás előnyt a hajnali órákban is fenntartva). A 300 mg-os adag mellett a

diasztolés válasz tekintetében a csúcs/minimális koncentráció arány átlagos értéke 98%-ig terjedt. Két hét elteltével a maximális vérnyomáscsökkentő hatás 85-90%-a figyelhető meg. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszú távú kezelés alatt is fennmaradt, és független volt az életkortól, nemtől, testtömeg-indextől és etnikai hovatartozástól. Az Enviage hatását 1864 hatvanöt éves vagy idősebb, illetve 426 hetvenöt éves vagy idősebb betegben vizsgálták.

Az Enviage monoterápiát értékelő vizsgálatok alapján az Enviage vérnyomáscsökkentő hatása hasonló, mint más osztályba tartozó vérnyomáscsökkentőké, pl. ACE-gátlóké vagy ARB-ké. Vízhajtóval (hidroklorotiazid – HCT) összehasonlítva, 12 hetes kezelés során a 300 mg-os Enviage 17,0/12,3 Hgmm-rel, míg a 25 mg HCT 14,4/10,5 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást. Diabéteszes hipertóniás betegekben az Enviage monoterápia biztonságos és hatásos volt.

Kombinációs terápiát értékelő vizsgálatok állnak rendelkezésre, melyekben az Enviage-t a vizelethajtó hidroklorotiaziddal, az ACE-gátló ramiprillel, a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipinnel, az angiotenzin-receptor gátló valzartánnal, illetve a béta-blokkoló atenolollal adták együtt. Ezen kombinációkat a betegek jól tolerálták. Az Enviage additív vérnyomáscsökkentő hatást idézett elő hidroklorotiaziddal, illetve ramiprillel együtt adva. Azon betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipin 5 mg-jára, a kezelés kiegészítése 150 mg Enviage-zsal hasonló vérnyomáscsökkentő hatást eredményezett, mint amit az amlodipin adagjának 10 mg-ra történő emelése mellett értek el, de az ödéma incidenciája alacsonyabb volt (150 mg aliszikiren/5 mg amlodipin: 2,1% vs. 10 mg amlodipin: 11,2%). Az angiotenzin-receptor gátló valzartánnal kombinációban adott Enviage additív vérnyomáscsökkentő hatást mutatott a kifejezetten a kombinációs terápia hatásának tanulmányozására tervezett vizsgálat során.

A 25 mg-os HCT-kezelésre nem megfelelően reagáló elhízott, hipertóniás betegekben a kezelés kiegészítése 300 mg Enviage-zsal hasonló mértékű additív vérnyomáscsökkenést eredményezett, mint a kezelés kiegészítése 300 mg irbezartánnal vagy 10 mg amlodipinnel. Diabéteszes hipertóniás betegekben a ramipril mellett adott Enviage additív vérnyomáscsökkentő hatású volt, de az Enviage és ramipril kombináció mellett alacsonyabb volt a köhögés incidenciája (1,8%), mint a ramipril mellett (4,7%).

Kontrollos klinikai vizsgálatokban kezelt betegekben nem írtak le az első adag alkalmazása után fellépő hipotóniát, illetve a pulzusszáma gyakorolt hatást. Túlzott mértékű hipotóniát nem gyakran (0,1%) figyeltek meg Enviage monoterápiában részesülő, nem szövődményes hipertóniás betegekben. Hipotóniát szintén nem gyakran (<1%) figyeltek meg egyéb vérnyomáscsökkentővel történő kombinációs kezelés mellett. A kezelés leállításakor a vérnyomás fokozatosan, néhány hét alatt visszatért a kiindulási értékre, és nincs bizonyíték a vérnyomás vagy a PRA tekintetében fellépő „rebound” hatásra.

Egy 302, enyhe/fokú stabil szívelégtelenségben szenvedő beteg részvételével végzett 3 hónapos vizsgálatban, amelyben minden beteg a stabil szívelégtelenség szokásos kezelésében részesült, a kezelés Enviage 150 mg filmtablettával való kiegészítését jól tolerálták. A B-típusú natriuretikus peptid (BNP)-szintek az Enviage-karon 25%-kal csökkentek a placebo-karhoz képest. Ennek klinikai jelentősége azonban nem ismert.

Egy 6 hónapos vizsgálatban, amelyben 599 magasvérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben és vesekárosodásban szenvedő beteg vett részt, akik mindannyian 100 mg lozartánt kaptak és optimalizált antihipertenzív bázisterápiában részesültek, a kezelés Enviage 300 mg filmtablettával történő kiegészítése a placebohoz képest a vizelet albumin/kreatinin arány (UACR – urinary albumin:creatinine ratio) 20%-os, vagyis 58 mg/mmol-ról 46 mg/mmol-ra történő csökkenéséhez vezetett. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél az UACR a kiindulási állapothoz képest a vizsgálat végére legalább 50%-kal csökkent, 24,7% volt az Enviage és 12,5% a placebo esetén. A vérnyomásra gyakorolt hatás nélkül, önmagában az UACR-csökkenés klinikai jelentőségét nem állapították meg.

Az Enviage nem befolyásolta a kreatinin szérumkoncentrációt, de a $\geq 6,0$ mmol/l-es szérum-káliumkoncentráció gyakoribbá vált (4,2%, ill. 1,9% a placebo esetén), bár ez nem volt statisztikailag szignifikáns.

Jelenleg nem ismertek az Enviage mortalitásra, kardiovaszkuláris morbiditásra és célszerv károsodásra gyakorolt kedvező hatásai.

Szív-elektrofiziológia

Egy randomizált, kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatban hagyományos és Holter EKG-vizsgálatok alapján nem számoltak be a QT-intervallumra gyakorolt hatásról.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Szájon át történő bevétel követően az aliszkiren plazma csúskoncentrációja 1-3 óra elteltével alakul ki. Az aliszkiren abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A magas zsírtartalmú ételek a C_{max} -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5-7 napon belül alakulnak ki, és az egyensúlyi szintek körülbelül kétszer magasabbak, mint az első adag utániak.

Megoszlás

Intravénás alkalmazást követően az átlagos megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban körülbelül 135 liter, ami arra utal, hogy az aliszkiren nagymértékben megoszlik az extravaszkuláris térben. Az aliszkiren plazmafehérje-kötődése mérsékelt (47-51%) és a koncentrációtól független.

Metabolizmus és elimináció

Az átlagos felezési idő körülbelül 40 óra (tartomány: 34-41 óra). Az aliszkiren elsősorban változatlan formában, a széklettel ürül (78%). A teljes, orális adag körülbelül 1,4%-a metabolizálódik. A metabolizációért felelős enzim a CYP3A4. A szájon át bevitt adag körülbelül 0,6%-a a vizeletből nyerhető vissza. Intravénás alkalmazást követően a plazma clearance átlagos értéke körülbelül 9 l/óra.

Linearitás/non-linearitás

Az aliszkiren expozíció az adag növelésével arányosnál nagyobb mértékben növekszik. A 75-600 mg dózistartományban egyszeri adagolás után az adag 2-szeresre növelése az AUC ~2,3-szoros, a C_{max} ~2,6-szoros növekedését eredményezi. Egyensúlyi állapotban a non-linearitás kifejezettebb lehet. A linearitástól való eltérésért felelős mechanizmusok nem ismertek. Egy lehetséges mechanizmus a transzporterek telítődése a felszívódás helyén, illetve a hepatobiliáris clearance útvonalán.

Speciális betegcsoportok

Az aliszkiren nemtől, életkortól, testtömeg indextől és etnikai hovatartozástól függetlenül hatékony, naponta egyszer alkalmazandó vérnyomáscsökkentő, felnőtt betegek számára.

Az AUC-értéke 50%-kal magasabb időssekben (> 65 év), mint fiatal egyéneknél. A nem, testsúly és etnikai hovatartozás nem befolyásolja klinikailag releváns módon az aliszkiren farmakokinetikáját.

Az aliszkiren farmakokinetikáját vizsgálták különböző mértékben beszűkült vesefunkciójú betegekben. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében az aliszkiren relatív C_{max} - és AUC-értéke az egészséges alanyokban mért értékek 0,8-2-szerese volt egyszeri adagolást követően és egyensúlyi állapotban. Ezen megfigyelt változások azonban nem korreláltak a vesefunkció beszűkülésének mértékével. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az Enviage kezdő adagját, mindamellett súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú betegek esetében körültekintéssel kell eljárni.

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, az aliszkiren farmakokinetikája nem változott jelentősen. Ebből adódóan beszűkült májfunkciójú betegek esetében — legyen az enyhe vagy akár súlyos mértékű —, nem szükséges módosítani az aliszkiren kezdő adagját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A karcinogén potenciált egy 2 éves patkánykísérletben és egy, transzgenikus egereken végzett 6 hónapos vizsgálatban tanulmányozták. Karcinogén potenciált nem mutattak ki. 1500 mg/kg/nap adag mellett patkányokban egy vastagbél-adenómát és egy cökum-adenokarcinómát írtak le, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. Bár az aliszkiren ismert, irritációt okozó hatással rendelkezik, az egészséges önkéntesek bevonásával végzett humán vizsgálatban a 300 mg-os adag mellett megállapított biztonsági határértékek a 250 mg/kg/nap dózissal patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban mért értékek 9-11-szeresének felelnek meg a széklet koncentrációk, illetve 6-szorosának a nyálkahártya koncentrációk alapján.

Az *in vitro* és *in vivo* mutagenitási vizsgálatokban az aliszkiren egyáltalán nem mutatott mutagén potenciált. A vizsgálatok bakteriális és emlős sejtvonalakon végzett *in vitro*, valamint patkányokon végzett *in vivo* vizsgálatokból álltak.

Az aliszkirennel végzett reprodukív toxicitási vizsgálatokban nem mutattak ki embrio-foetalis toxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot patkányokban 600 mg/kg/nap-ig, nyulakban 100 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. Nem figyeltek meg a fertilitásra, a prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásokat patkányokban 250 mg/kg/nap-ig terjedő adagok mellett. A patkányokban, illetve nyulakban alkalmazott adagok a legnagyobb javasolt humán adag (300 mg) melletti szisztémás expozíció 1-4-szeresét, illetve 1-5-szörösét eredményezték.

A biztonságossági farmakológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a központi idegrendszeri, légzőszervi vagy kardiovaszkuláris funkciókra gyakorolt nemkívánatos hatást. Az állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei összhangban állnak az aliszkiren ismert, lokális irritációt okozó hatásával és várható farmakológiai hatásaival.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kroszpovidon
Magnézium-sztearát
Mikrokristályos cellulóz
Povidon
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Hipromellóz
Makrogol
Talkum
Fekete vas-oxid (E 172)
Vörös vas-oxid (E 172)
Titán-dioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Nedvességtől védve, az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PA/Alu/PVC buboréksomagolás

Csomagolási egységek: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 vagy 280 tabletta.

Csomagolási egységek: 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) vagy 280 (20x14) tabletta gyűjtőcsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/405/011-020

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2007.08.22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

A biztonságos gyógyszeralkalmazás (farmakovigilancia) rendszere

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a farmakovigilancia rendszere, melynek meg kell felelni a Forgalomba Hozatali Engedély Kérelem Modul 1.8.1.-verziójában foglaltaknak 8.0 hozzáférhető és érvényes legyen a készítmény forgalomba helyezése előtt és mindaddig, amíg az forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezettséget vállal, hogy a forgalomba hozatali engedélyezési kérelem 1.8.2 moduljában található Kockázatkezelési terv 2007. május 30-án kiadott változatában elfogadottat, illetve a Kockázatkezelési terv bármely következő, a CHMP beleegyezésével történő aktualizálása szerint a Farmakovigilancia tervben részletezett vizsgálatokat és további farmakovigilancia tevékenységeket elvégzi.

A CHMP Emben felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó Kockázatkezelési rendszerekről szóló irányelve szerint a Kockázatkezelési terv aktualizált változatát a következő időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel (PSUR) egy időben kell benyújtani.

Ezenkívül aktualizált Kockázatkezelési tervet kell benyújtani

- Amennyiben olyan új információ áll rendelkezésre, amely hatással lehet a jelenlegi Biztonságossági leírásra, a Farmakovigilancia tervre, illetve a kockázat-minimalizálási tevékenységekre.
- Lényeges (farmakovigilanciái vagy kockázat-minimalizálási) mérföldkő elérésekor.
- Az EMEA kérésére.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**AZ EGYSÉGCSOMAG KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Enviage 150 mg filmdoboz
Aliszkiren

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

7 filmdoboz
14 filmdoboz
28 filmdoboz
30 filmdoboz
50 filmdoboz
56 filmdoboz
90 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Nedvességtől védve, az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(D)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Enviage 150 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA

BUBORÉKFÓLIA (NAPTÁR)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Enviage 150 mg filmtabletta
Aliszkiren

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOK KÖZBÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Enviage 150 mg filmdoboz
Aliszkiren

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 filmdoboz
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomag része.
28 filmdoboz
3 darab, egyenként 28 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomag része.
49 filmdoboz
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomag része.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Nedvességtől védve, az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Enviage 150 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOK KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX-SZAL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Enviage 150 mg filmdoboz
Aliszkiren

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

84 filmdoboz
3 darab, egyenként 28 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomag.
98 filmdoboz
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomag.
280 filmdoboz
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomag.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Nedvességtől védve, az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Enviage 150 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**AZ EGYSÉGCSOMAG KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Enviage 300 mg filmtabletta
Aliszkiren

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

7 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
56 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Nedvességtől védve, az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Enviage 300 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA

BUBORÉKFÓLIA (NAPTÁR)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Enviage 300 mg filmdoboz
Aliszkiren

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOK KÖZBÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Enviage 300 mg filmdoboz
Aliszkiren

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 filmdoboz
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomag része.
28 filmdoboz
3 darab, egyenként 28 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomag része.
30 filmdoboz
3 darab, egyenként 30 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomag része.
49 filmdoboz
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomag része.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Nedvességtől védve, az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Enviage 300 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOK KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX-SZAL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Enviage 300 mg filmtabletta
Aliszkiren

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

84 filmtabletta
3 darab, egyenként 28 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomag.
90 filmtabletta
3 darab, egyenként 30 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomag.
98 filmtabletta
2 darab, egyenként 49 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomag.
280 filmtabletta
20 darab, egyenként 14 tablettát tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomag.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Nedvességtől védve, az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Enviage 300 mg

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Enviage 150 mg filmtabletta

Aliszkiren

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Enviage és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Enviage szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Enviage-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Enviage-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ ENVIAGE ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Enviage a renin-gátlóknak nevezett új gyógyszercsoportba tartozó vegyület. Az Enviage segít a vérnyomás csökkentésében. A renin-gátlók csökkentik a szervezet által termelt angiotenzin-II mennyiségét. Az angiotenzin-II az ereket összehúzza, ami megemeli a vérnyomást. Az angiotenzin-II mennyiségének csökkentése ellazítja az ereket, ami csökkenti a vérnyomást.

A magas vérnyomás fokozza a szív és az artériák terhelését. Amennyiben ez hosszú időn keresztül fennáll, károsíthatja az agy, szív és vesék ereit, és ez agyvérzést, szívelégtelenséget, szívrohamot vagy veseelégtelenséget okozhat. A vérnyomás normális szintre történő csökkentésekor ezen rendellenességek kialakulásának a kockázata is csökken.

2. TUDNIVALÓK AZ ENVIAGE SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje az Enviage-t

- ha allergiás (túlérzékeny) az aliszkirenre vagy az Enviage egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, forduljon orvosához tanácsért.
- ha aliszkiren hatóanyagú gyógyszer szedése kapcsán már volt angioödémája (nehezen kapott levegőt vagy nehezen nyelt, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagadt).
- a terhesség utolsó 6 hónapjában vagy ha szoptat, lásd a „Terhesség és szoptatás” című részt.
- ha ciklosporint (szervátültetéskor a szerv kilökődésének megakadályozására, vagy egyéb betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás vagy atópiás bőrgyulladás esetén alkalmazott gyógyszer) vagy verapamilt (a vérnyomás csökkentésére, a szívritmus szabályozására vagy az angina pectorisz kezelésére alkalmazott gyógyszer) vagy kinidint (a szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszer) szed.

Az Enviage fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha vízhajtót (a vizelet mennyiségét növelő gyógyszert) szed.
- ha károsodott a veseműködése.
- ha angioödéma tüneteit észleli (nehezen kap levegőt vagy nehezen nyel, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagad).

Ha ezek bármelyike érvényes Önre, közölje orvosával, mielőtt bevenné az Enviage tablettát.

Az Enviage alkalmazása gyermekek és serdülők számára nem javasolt.

Nincsenek különleges adagolási ajánlások a 65 éves vagy idősebb betegek számára.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Lehet, hogy orvosának módosítani kell a gyógyszer adagját, és/vagy más óvintézkedéseket kell tenni, ha az alábbi orvosságok valamelyikét szedi:

- a vérben lévő kálium mennyiségét növelő gyógyszerek. Ezek közé tartoznak a kálium-spóroló vízhajtók és a káliumpótló készítmények.
- furoszemid (a vízhajtók csoportjába tartozó gyógyszer, mely megnöveli a vizelet mennyiségét).
- ketokonazol (gombafertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok, a fájdalomcsillapító gyógyszerek bizonyos csoportja).

Az Enviage egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Az Enviage-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad az Enviage-t grépfrütlével bevenni.

Terhesség és szoptatás

Ne vegyen be Enviage-t, ha terhes. Fontos, hogy azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha azt gondolja, hogy terhes lehet, vagy ha terhességet tervez. Ne szoptasson, ha Enviage-t szed.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Szédülést tapasztalhat, és ez befolyásolhatja a koncentráló képességét. Mielőtt gépjárművet vezetne, gépeket üzemeltetne vagy más, figyelmet igénylő tevékenységet folytatna, győződjön meg arról, hogy miként hat Önre az Enviage.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ ENVIAGE-T?

Az Enviage-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A magas vérnyomásban szenvedő emberek betegségüknek gyakran semmilyen tünetét nem észlelik. Sokan közülük teljesen jól érezhetik magukat. A lehető legjobb eredmények elérése és a mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében nagyon fontos, hogy ezt a gyógyszert pontosan az orvos utasításainak megfelelően szedje. Akkor is jelentkezzen a megbeszélte kontrollvizsgálatra orvosánál, ha jól érzi magát.

A szokásos kezdő adag naponta egyszer egy 150 mg-os tablettá.

A kezelésre adott választól függően kezelőorvosa magasabb adagot, napi egyszer egy 300 mg-os tablettát is rendelhet Önnek. Kezelőorvosa előírhatja az Enviage és egyéb vérnyomáscsökkentők egyidejű alkalmazását is.

Az alkalmazás módja

A tablettákat kevés vízzel javasolt bevenni. Az Enviage-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad az Enviage-t grépfrútlével bevenni.

Ha az előírtnál több Enviage-t vett be

Ha véletlenül túl sok Enviage tablettát vett be, haladéktalanul értesítse orvosát. Lehet, hogy orvosi ellátásra szorul.

Ha elfelejtette bevenni az Enviage-t

Ha elfelejt bevenni egy adag Enviage-t, pótolja, amint eszébe jut, majd a szokásos időben vegye be a következő adagot. Amennyiben azonban már közel van a következő adag bevételének időpontja, akkor csak a következő adagot vegye be a szokásos időben. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Enviage is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Gyakori (10 betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezik): Hasmenés.

Nem gyakori (100 betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezik): Bőrkíütés.

Ritka (1000 betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezik): Angioödéma (nehezített légzés vagy nyelés, valamint az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása).

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): Vesebetegség.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ ENVIAGE-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje az Enviage-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolando.

Nedvességtől védve, az eredeti csomagolásban tárolandó.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Enviage

- A készítmény hatóanyaga 150 mg aliszkiren (hemifumarát formájában).
- Egyéb összetevők: kroszpovidon, hipromellóz, magnézium-sztearát, makrogol, mikrokristályos cellulóz, povidon, vízmentes, kolloid szilícium-dioxid, talkum, titán-dioxid (E 171), fekete vas-oxid (E 172), vörös vas-oxid (E 172).

Milyen az Enviage külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Enviage 150 mg filmtabletta halvány rózsaszín, bikonvex, kerek tablettá, az egyik oldalon „IL”, a másikon „NVR” felirattal.

Az Enviage 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 vagy 280 tablettát tartalmazó csomagolásban kapható. A 84 (3x28), 98 (2x49) vagy 280 (20x14) tablettát tartalmazó csomagolási egységek gyűjtőcsomagok. Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

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

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Enviage 300 mg filmtabletta

Aliszkiren

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Enviage és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Enviage szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Enviage-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Enviage-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ ENVIAGE ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Enviage a renin-gátlóknak nevezett új gyógyszercsoportba tartozó vegyület. Az Enviage segít a vérnyomás csökkentésében. A renin-gátlók csökkentik a szervezet által termelt angiotenzin-II mennyiségét. Az angiotenzin-II az ereket összehúzza, ami megemeli a vérnyomást. Az angiotenzin-II mennyiségének csökkentése ellazítja az ereket, ami csökkenti a vérnyomást.

A magas vérnyomás fokozza a szív és az artériák terhelését. Amennyiben ez hosszú időn keresztül fennáll, károsíthatja az agy, szív és vesék ereit, és ez agyvérzést, szívelégtelenséget, szívrohamot vagy veseelégtelenséget okozhat. A vérnyomás normális szintre történő csökkentésekor ezen rendellenességek kialakulásának a kockázata is csökken.

2. TUDNIVALÓK AZ ENVIAGE SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje az Enviage-t

- ha allergiás (túlérzékeny) az aliszkirenre vagy az Enviage egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, forduljon orvosához tanácsért.
- ha aliszkiren hatóanyagú gyógyszer szedése kapcsán már volt angioödémája (nehezen kapott levegőt vagy nehezen nyelt, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagadt).
- a terhesség utolsó 6 hónapjában vagy ha szoptat, lásd a „Terhesség és szoptatás” című részt.
- ha ciklosporint (szervátültetéskor a szerv kilökődésének megakadályozására, vagy egyéb betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás vagy atópiás bőrgyulladás esetén alkalmazott gyógyszer) vagy verapamilt (a vérnyomás csökkentésére, a szívritmus szabályozására vagy az angina pectorisz kezelésére alkalmazott gyógyszer) vagy kinidint (a szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszer) szed.

Az Enviage fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha vízhajtót (a vizelet mennyiségét növelő gyógyszert) szed.
- ha károsodott a veseműködése.
- ha angioödéma tüneteit észleli (nehezen kap levegőt vagy nehezen nyel, vagy az arca, a keze, a lába, a szeme, az ajka és/vagy a nyelve feldagad).

Ha ezek bármelyike érvényes Önre, közölje orvosával, mielőtt bevenné az Enviage tablettát.

Az Enviage alkalmazása gyermekek és serdülők számára nem javasolt.

Nincsenek különleges adagolási ajánlások a 65 éves vagy idősebb betegek számára.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Lehet, hogy orvosának módosítani kell a gyógyszer adagját, és/vagy más óvintézkedéseket kell tenni, ha az alábbi orvosságok valamelyikét szedi:

- a vérben lévő kálium mennyiségét növelő gyógyszerek. Ezek közé tartoznak a kálium-spóroló vízhajtók és a káliumpótló készítmények.
- furoszemid (a vízhajtók csoportjába tartozó gyógyszer, mely megnöveli a vizelet mennyiségét).
- ketokonazol (gombafertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok, a fájdalomcsillapító gyógyszerek bizonyos csoportja).

Az Enviage egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Az Enviage-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad az Enviage-t grépfrütlével bevenni.

Terhesség és szoptatás

Ne vegyen be Enviage-t, ha terhes. Fontos, hogy azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha azt gondolja, hogy terhes lehet, vagy ha terhességet tervez. Ne szoptasson, ha Enviage-t szed.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Szédülést tapasztalhat, és ez befolyásolhatja a koncentráló képességét. Mielőtt gépjárművet vezetne, gépeket üzemeltetne vagy más, figyelmet igénylő tevékenységet folytatna, győződjön meg arról, hogy miként hat Önre az Enviage.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ ENVIAGE-T?

Az Enviage-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A magas vérnyomásban szenvedő emberek betegségüknek gyakran semmilyen tünetét nem érzik. Sokan közülük teljesen jól érezhetik magukat. A lehető legjobb eredmények elérése és a mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében nagyon fontos, hogy ezt a gyógyszert pontosan az orvos utasításainak megfelelően szedje. Akkor is jelentkezzen a megbeszélte kontrollvizsgálatra orvosánál, ha jól érzi magát.

A szokásos kezdő adag naponta egyszer egy 150 mg-os tablettát.

A kezelésre adott választól függően kezelőorvosa magasabb adagot, napi egyszer egy 300 mg-os tablettát is rendelhet Önnek. Kezelőorvosa előírhatja az Enviage és egyéb vérnyomáscsökkentők egyidejű alkalmazását is.

Az alkalmazás módja

A tablettákat kevés vízzel javasolt bevenni. Az Enviage-t könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. Nem szabad az Enviage-t grépfrútlével bevenni.

Ha az előírtnál több Enviage-t vett be

Ha véletlenül túl sok Enviage tablettát vett be, haladéktalanul értesítse orvosát. Lehet, hogy orvosi ellátásra szorul.

Ha elfelejtette bevenni az Enviage-t

Ha elfelejt bevenni egy adag Enviage-t, pótolja, amint eszébe jut, majd a szokásos időben vegye be a következő adagot. Amennyiben azonban már közel van a következő adag bevételének időpontja, akkor csak a következő adagot vegye be a szokásos időben. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Enviage is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Gyakori (10 betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezik): Hasmenés.

Nem gyakori (100 betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezik): Bőrkíütés.

Ritka (1000 betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezik): Angioödéma (nehezített légzés vagy nyelés, valamint az arc, a kezek és a lábak, a szemek, az ajkak és/vagy a nyelv feldagadása).

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): Vesebetegség.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ ENVIAGE-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje az Enviage-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolando.

Nedvességtől védve, az eredeti csomagolásban tárolandó.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Enviage

- A készítmény hatóanyaga 300 mg aliszkiren (hemifumarát formájában).
- Egyéb összetevők: kroszpovidon, hipromellóz, magnézium-sztearát, makrogol, mikrokristályos cellulóz, povidon, vízmentes, kolloid szilícium-dioxid, talkum, titán-dioxid (E 171), fekete vas-oxid (E 172), vörös vas-oxid (E 172).

Milyen az Enviage külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Enviage 300 mg filmtabletta halvány piros, biconvex, ovális tablettá, az egyik oldalon „IU”, a másikon „NVR” felirattal.

Az Enviage 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 vagy 280 tablettát tartalmazó csomagolásban kapható. A 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) vagy 280 (20x14) tablettát tartalmazó csomagolási egységek gyűjtőcsomagok. Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Nagy-Britannia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

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

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma