

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Enviage 150 mg filmuhúðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósbleik, kringlótt tafla, kúpt á báðum hliðum, með áletruninni „IL“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur af Enviage er 150 mg einu sinni á sólarhring. Hjá þeim sjúklingum sem ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi, má auka skammtinn í 300 mg einu sinni á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst að mestu innan tveggja vikna (85-90%) frá því meðferð með 150 mg einu sinni á sólarhring hefst.

Enviage má nota eitt sér eða ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Enviage á að taka ásamt léttu máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Enviage.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Aldraðir sjúklingar (eldri en 65 ára)

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa öldruðum sjúklingum.

Börn (yngri en 18 ára)

Ekki er mælt með notkun Enviage fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna.

Saga um ofsabjúg í tengslum við aliskiren.

Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Ekki má nota aliskiren samhliða ciclosporini, sem er mjög öflugur P-gp hemill, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (kínidín, verapamil) (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar sem nota önnur lyf sem hamla renín-angiótensínkerfinu og/eða þeir sem eru með skerta nýrnastarfsemi og/eða sykursýki eru í aukinni hættu á að fá blóðkalíumhækkun meðan á meðferð með aliskiren stendur.

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association).

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Enviage.

Ofsabjúgur

Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni. Ef fram kemur ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð með Enviage og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin eru algerlega og endanlega horfin. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegur sjúklingins haldist opinn.

Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Hjá sjúklingum með verulega minnkað blóðrúmmál og/eða saltaskort (t.d. þeir sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum) getur komið fram lághrýstingur með einkennum eftir að meðferð með Enviage hefst. Leiðrétta skal þetta ástand áður en meðferð með Enviage hefst, eða hefja meðferð undir nánu eftirliti læknis.

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískum rannsóknum hefur Enviage ekki verið rannsakað hjá háþrýstingssjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eða $1,70 \text{ mg/dl}$ hjá konum og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eða $2,00 \text{ mg/dl}$ hjá karlmönnum og/eða áætlaður gaukulsíunarhraði (GFR) $< 30 \text{ ml/mín.}$), sögu um himnuskiljun, nýrungaheilkenni eða nýrnaæðaháþrýsting. Gæta skal varúðar hjá háþrýstingssjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi því engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi öryggi Enviage.

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiotensín kerfið, skal gæta varúðar þegar aliskiren er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdómum, lifrarsjúkdómum eða nýrnasjúkdómum. Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Nýrnslagæðarþrengsli

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Enviage hjá sjúklingum með nýrnslagæðarþrengsli öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnslagæðarþrengsli. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angíótensín kerfið, er aukin hættu á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnslagæðarþrengsli eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

Í meðallagi öflugir P-gp hemlar

Samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 200 mg af ketoconazoli olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren, en búist er við að P-gp hemlar eins og ketoconazol auki þéttni í vefjum meira en plasmabéttni. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað með í meðallagi öflugum P-gp hemlum eins og ketoconazoli (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Enviage hefur engar þekktar klínískt mikilvægar milliverkanir við lyf sem algengt er að séu notuð til meðhöndlunar á háþrýstingi eða sykursýki.

Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahvarfarannsóknunum eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, ramipril og hydroclorotiazíð. Engar milliverkanir hafa komið fram.

Notkun aliskirens samhliða valsartani (↓28%), metformini (↓28%), amlodipini (↑29%) eða cimetidini (↑19%) orsakaði 20% til 30% breytingu á C_{max} eða AUC fyrir Enviage. Þegar það var notað með atorvastatini, jókst AUC og C_{max} fyrir Enviage, við jafnvægi, um 50%. Samhliða notkun Enviage hafði engin marktæk áhrif á lyfjahlvörf atorvastatins, valsartans, metformins eða amlodipins. Því þarf ekki að aðlaga skammta Enviage eða þessara lyfja sem notuð voru samhliða.

Enviage getur dregið lítillega úr aðgengi digoxins.

Bráðabirgðaniðurstöður benda til þess að irbesartan geti dregið úr AUC og C_{max} fyrir Enviage.

Hjá rannsóknardýrum hefur verið sýnt fram á að P-gp hafi afgerandi áhrif á aðgengi Enviage. Hvatar P-gp (jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St John's wort, *hypericum perforatum*), rifampicin) gætu því dregið úr aðgengi Enviage.

CYP450 milliverkanir

Aliskiren hamlar ekki CYP450 ísóensímum (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren örvar ekki CYP3A4. Því er ekki búist við að aliskiren hafi áhrif á almenna (systemic) útsetningu fyrir efnum sem hamla, örva eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Aliskiren umbrotar aðeins lítillega fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensíma. Því er ekki búist við milliverkunum vegna hömlunar eða örvunar CYP450 ísóensíma. Aftur á móti hafa CYP3A4 hemlar oft áhrif á P-gp. Því má búast við aukinni útsetningu fyrir aliskireni meðan á samhliða meðferð með CYP3A4 hemlum, sem einnig hamla P-gp, stendur (sjá P-glýkóprótein milliverkanir hér að neðan).

P-glýkóprótein milliverkanir

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum. Hvatar P-gp (jóhannesarjurt, rifampicin) geta því dregið úr aðgengi Enviage. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórna einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta hækkað hlutfall þéttni milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þéttni í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutingskerfinu.

P-gp hvarfefni eða vægir hemlar

Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxin, amlodipin eða cimetidin hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatini (80 mg), jukust AUC og C_{max} fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%.

Í meðallagi öflugir P-gp hemlar

Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 80% aukningu á plasmabéttni aliskirens (AUC og C_{max}). Forklínískar rannsóknir benda til þess að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens úr meltingarvegi og dragi úr útskilnaði í galli. Búið er við að breyting á plasmabéttni aliskirens, þegar ketoconazol er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, þ.e. tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þolast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Þó er búið við að P-gp hemlar auki þéttni í vefjum meira en plasmabéttni. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketokonazoli eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (itraconazol, clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

Öflugir P-gp hemlar

Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur C_{max} fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

Furosemíð

Þegar aliskiren var gefið samhliða furosemíði, minnkaði AUC fyrir furosemíð um 28% og C_{max} um 49%. Því er mælt með að fylgst sé með verkuninni, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, til að koma í veg fyrir hugsanlega vannýtingu furosemíðs við klínískar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload).

Bólguþeyðandi gigtarlyf (NSAID)

Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiotensín kerfið, geta bólguþeyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) getur aliskiren, notað samhliða bólguþeyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða bólguþeyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

Kalíum og kalíumsparandi þvagræsilyf

Á grundvelli reynslu af notkun annarra efna sem hafa áhrif á renín-angiotensín kerfið getur samhliða notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra efna sem geta aukið þéttni kalíums í sermi (t.d. heparíns), orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar.

Greipaldinsafi

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um hugsanlegar milliverkanir milli greipaldinsafa og aliskirens er ekki hægt að útiloka slíkt. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Enviage.

Warfarin

Áhrif Enviage á lyfjahvörf warfaríns hafa ekki verið metin.

Fæðuneysla

Sýnt hefur verið fram á að fituríkar máltíðir draga verulega úr frásogi Enviage.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknaniðurstöður um notkun aliskirens á meðgöngu. Enviage hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kaninum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á

renín-angíótensín kerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauða. Eins og á við um öll lyf sem verka beint á renín-angíótensín kerfið ætti ekki að nota Enviage á fyrsta þriðjungi meðgöngu eða handa konum sem ráðgera þungun og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3). Læknar sem ávísá sérhverju lyfi sem verkar á renín-angíótensín kerfið ættu að veita konum á barneignaraldri ráðgjöf um hugsanlega hættu sem fylgir notkun þessara lyfja á meðgöngu. Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal því stöðva meðferð með Enviage.

Brjóstagjöf

Ekki er vítað hvort aliskiren skilst út í brjóstamjólk. Enviage skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Notkun þess er því ekki ráðlögð hjá konum sem eru með barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal samt sem áður hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við blóðþrýstingslækkandi meðferð. Enviage hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Enviage hefur verið metið með tilliti til öryggis hjá fleiri en 7.800 sjúklingum, þar á meðal voru 2.300 meðhöndlaðir lengur en 6 mánuði og fleiri en 1.200 lengur en 1 ár. Ekki komu í ljós tengsl milli tíðni aukaverkana og kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kynþáttar eða þjóðernis. Heildartíðni aukaverkana, við meðferð með allt að 300 mg af Enviage var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Tíðni hósta var svipuð hjá þeim sjúklingum sem fengu lyfleysu (0,6%) og þeim sem fengu meðferð með Enviage (0,9%).

Aukaverkununum (tafla 1) er raðað í tíðniflokka, samkvæmt eftirfarandi skilgreiningum, þær algengustu eru taldar upp fyrst: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), þar með talin einstök tilvik. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1

Meltingarfareri	
Algengar:	Niðurgangur
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar:	Útbrot
Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur

Ofsabjúgur hefur komið fram við meðferð með Enviage. Í klínískum samanburðarrannsóknum kom ofsabjúgur mjög sjaldan fram við meðferð með Enviage en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða hydroclortiazíði. Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eftir markaðssetningu (tíðni ekki þekkt). Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmis (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Rannsóknaniðurstöður

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru sjaldan orsakatengsl milli klínískt mikilvægra breytinga á stöðluðum rannsóknamiðum og notkun Enviage. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með háþrýsting hafði Enviage engin klínískt mikilvæg áhrif á heildarkólesteról, HDL-kólesteról (high density lipoprotein cholesterol), þríglyseríða skv. mælingu á fastandi maga, glúkósu skv. mælingu á fastandi maga eða þvagsýru.

Hemóglóbín og hematókrít: Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsminnkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti í meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra efna sem verka á renín-angiótensín kerfið, t.d. ACE hemlar (angiotensin converting inhibitors) og angiótensín viðtakablokkar.

Kalíum í sermi: Aukning á þéttni kalíums í sermi var smávægileg og sjaldgæf hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök sem voru eingöngu í meðferð með Enviage (0,9% samanborið við 0,6% hjá sjúklingum í meðferð með lyfleysu). Í einni rannsókn, þar sem Enviage var notað samhliða ACE hemli hjá sykursýkissjúklingum, var aukning á þéttni kalíums í sermi þó algengari (5,5%). Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið er því nauðsynlegt að hafa reglubundið eftirlit með blóðsöltum og nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með sykursýki, nýrnasjúkdóm eða hjartabilun.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum um bráða nýrnabilun hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4).

4.9 Ofskömmtnun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun hjá mönnum. Líklegasta birtingarmynd ofskömmtnunar myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens. Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum, skal hefja stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Renín hemlar, ATC flokkur: C09XA02

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir inntöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiótensín kerfinu við upptök, með því að hindra umbreytingu angiótensínógens í angiótensín I og draga úr þéttni angiótensíns I og angiótensíns II. Á meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiótensín kerfið (ACE hemlar og angiótensín II viðtakablokkar) valda svörun sem felst í aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum. Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Háþrýstingur

Þegar Enviage var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtnunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtíameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni. Enviage hefur verið rannsakað hjá 1.864 sjúklingum 65 ára og eldri og 426 sjúklingum 75 ára og eldri.

Rannsóknir á meðferð með Enviage einu sér hafa sýnt blóðþrýstingslækkandi verkun sem er sambærileg við aðra flokka blóðþrýstingslækkandi lyfja þ.á m. ACE hemla og angiótensín viðtakablokka. Samanborið við þvagræsilyf (hydroclortiazíð) lækkaði 300 mg skammtur af Enviage slagbils-/lagbilsþrýsting um 17,0/12,3 mmHg samanborið við 14,4/10,5 mmHg eftir 25 mg skammt af hydroclortiazíði, eftir 12 vikna meðferð. Hjá sykursýkissjúklingum með háþrýsting var meðferð með Enviage einu sér, örugg og árangursrík.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettri meðferð þar sem Enviage er bætt við þvagræsilyfið hydroclortiazíð, ACE hemilinn ramipril, kalsíumgangalokann amlodipin, angíótensín viðtakablokkann valsartan og betablokkann atenolol. Þessar samsetningar þoldust vel. Enviage olli viðbótar blóðþrýstingslækkandi verkun þegar því var bætt við meðferð með hydroclortiazíði eða ramiprili. Hjá sjúklingum sem ekki svöruðu á viðunandi hátt meðferð með 5 mg af kalsíumgangalokanum amlodipini, hafði viðbótar meðferð með 150 mg af Enviage blóðþrýstingslækkandi verkun sem var sambærileg við þá sem fram kom við aukningu amlodipin skammts upp í 10 mg, en tíðni bjúgs var lægri (2,1% hjá þeim sem fengu aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg samanborið við 11,2% hjá þeim sem fengu amlodipin 10 mg). Enviage hafði viðbótar blóðþrýstinglækkandi verkun, þegar það var notað samhliða angíótensín viðtakablokkanum valsartani, í rannsókninni sem var sérstaklega hönnuð til að rannsaka áhrif samhliða notkunar.

Hjá of feitum sjúklingum með háþrýsting sem ekki svöruðu meðferð með 25 mg af hydroclortiazíði á viðunandi hátt, hafði viðbótar meðferð með 300 mg af Enviage, aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif sem voru sambærileg við viðbótar meðferð með 300 mg af irbesartani eða 10 mg af amlodipini. Hjá sykursýkisjúklingum með háþrýsting hafði Enviage aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif þegar því var bætt við meðferð með ramiprili, hins vegar var tíðni hósta lægri við samsetta meðferð með Enviage og ramiprili (1,8%) en þegar ramipril var notað eitt sér (4,7%).

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klínískum samanburðarrannsóknum. Mjög lágur blóðþrýstingur kom sjaldan (0,1%) fram hjá sjúklingum sem voru með háþrýsting án fylgikvilla og voru eingöngu meðhöndlaðir með Enviage. Lágþrýstingur var einnig sjaldgæfur (< 1%) meðan á samsettri meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum stóð. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða renínvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 3 mánuði hjá 302 sjúklingum með væga stöðuga hjartabilun, sem allir fengu staðlaða meðferð við stöðugri hjartabilun þoldist viðbótar meðferð með Enviage 150 mg vel. Þéttni BNP (b-type natriuretic peptide) minnkaði um 25% hjá þeim sem fengu Enviage samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Klínískt mikilvægi þessarar minnkunar er þó óþekkt.

Í rannsókn sem stóð yfir í 6 mánuði, hjá 599 sjúklingum með háþrýsting, sykursýki tegund II og nýrnakvilla, sem allir fengu meðferð með losartani 100 mg og ákjósanlegustu blóðþrýstingslækkandi meðferð, náði viðbótar meðferð með 300 mg af Enviage 20% minnkun á hlutfalli albúmins:kreatínins í þvagi (urinary albumin:creatinine ratio [UACR]) samanborið við lyfleysu, þ.e. úr 58 mg/mmól í 46 mg/mmól. UACR minnkaði um að minnsta kosti 50% frá upphafsgildum að endapunkti hjá 24,7% sjúklinga sem fengu Enviage og 12,5% hjá þeim sem fengu lyfleysu. Klínískt mikilvægi minnkunar á UACR hefur ekki verið ákvarðað þegar ekki eru til staðar áhrif á blóðþrýsting. Enviage hafði ekki áhrif á þéttni kreatínins í sermi en tengdist aukinni tíðni (4,2% samanborið við 1,9% fyrir lyfleysu) á hækkaðri þéttni kalíums í sermi $\geq 6,0$ mmól/l, en þetta var þó ekki tölfræðilega marktækt.

Enn er ekki þekkt hvort ávinningur er af notkun Enviage, með tilliti til dauðsfalla, hjarta og æðasjúkdóma eða skemmda á marklíffærum.

Raflífeðlisfræði hjartans

Ekki var greint frá neinum áhrifum á QT-bilið í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi, þar sem notast var við hefðbundna og Holter hjartarafritun.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Við frásög eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fíturíkar máltíðir minnka C_{max} um 85% og AUC um 70%. Jafnvægi í plasmáþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmáþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

Umbrot og brotthvarf

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leiti í óbreyttu formi í hægðum (78%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

Línulegt/ólínulegt

Útsetning fyrir aliskireni jókst meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á C_{max} . Við jafnvægi getur ólínuleg útsetning verið meira áberandi. Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin sé ólínuleg. Hugsanlegt er að orsökina sé mettnun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskilnaðarleiðinni um lifur og gall.

Sérstakir sjúklingahópar

Aliskiren er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, án tillits til kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls og þjóðernis.

AUC er 50% hærra hjá öldruðum (> 65 ára) en hjá yngri einstaklingum. Kyn, þyngd og þjóðerni hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf aliskirens.

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi háu stigi. Hlutfallsleg gildi AUC og C_{max} fyrir aliskiren hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru á bilinu 0,8 til 2 föld þau gildi hjá heilbrigðum einstaklingum, eftir gjöf eins skammts og við jafnvægi. Ekki var fylgni á milli þessara breytinga sem komu fram og þess hversu alvarleg skerðing nýrnastarfseminnar var. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt Enviage hjá sjúklingum með vægt til alvarlega skerta nýrnastarfsemi, hins vegar skal gæta varúðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjahvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti aliskirens hjá sjúklingum með vægt til alvarlega skerta lifrarsarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram. Eitt tilfelli eítillæxlis í ristli og eitt tilfelli eítillkrabbameins í botnristli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1.500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Þrátt fyrir að þekkt sé að aliskiren geti hafi ertandi áhrif voru öryggismörk fyrir menn við 300 mg skammta, í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum, talin viðunandi þegar þau voru 9-11-föld á grundvelli þéttni í hægðum en 6-föld á grundvelli þéttni í slímhúð í samanburði við 250 mg/kg/sólarhring í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum.

Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum. Í rannsóknunum fólust *in vitro* rannsóknir á bakteríu- og spendýrafrumum og *in vivo* mat á rottum.

Rannsóknir á eitruverkunum á æxlun með aliskiren gáfu engar vísbendingar um eitruverkanir á fóturvísi/föstur eða vanskapandi áhrif, við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, hjá rottum og 100 mg/kg/sólarhring hjá kaninum. Hjá rottum höfðu skammtar allt að 250 mg/kg/sólarhring ekki áhrif á fjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu. Skammtarnir hjá rottum og kaninum leiddu til almennrar útsetningar sem var 1-4 sinnum og 5 sinnum stærri, tilgreint í sömu röð, en ráðlagður hámarksskammtur handa mönnum (300 mg).

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Crospovidon
Magnesíumsterat
Örkristölluð sellulósa
Povidon
Vatnsfrí kísilkvoða
Hýprómellósa
Macrogol
Talkúm
Svart járnóxíð (E 172)
Rautt járnóxíð (E 172)
Títantvíoxíð (E 171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PA/Ál/PVC þynnur

Pakkningar sem innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eða 280 töflur.
Pakkningar sem innihalda 84 (3x28), 98 (2x49) eða 280 (20x14) töflur eru fjölpakkningar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/406/001-010/IS

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

22.08.2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. HEITI LYFS

Enviage 300 mg filmuhúðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósrauð, sporöskjulaga tafla, kúpt á báðum hliðum, með áletruninni „IU“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur af Enviage er 150 mg einu sinni á sólarhring. Hjá þeim sjúklingum sem ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi, má auka skammtinn í 300 mg einu sinni á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst að mestu innan tveggja vikna (85-90%) frá því meðferð með 150 mg einu sinni á sólarhring hefst.

Enviage má nota eitt sér eða ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Enviage á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Enviage.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt til alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Aldraðir sjúklingar (eldri en 65 ára)

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa öldruðum sjúklingum.

Börn (yngri en 18 ára)

Ekki er mælt með notkun Enviage fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna.

Saga um ofsabjúg í tengslum við aliskiren.

Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Ekki má nota aliskiren samhliða ciclosporini, sem er mjög öflugur P-gp hemill, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (kínidín, verapamil) (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar sem nota önnur lyf sem hamla renín-angiótensínkerfinu og/eða þeir sem eru með skerta nýrnastarfsemi og/eða sykursýki eru í aukinni hættu á að fá blóðkalíumhækkun meðan á meðferð með aliskiren stendur.

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association).

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Enviage.

Ofsabjúgur

Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni. Ef fram kemur ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð með Enviage og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin eru algerlega og endanlega horfin. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegur sjúklingins haldist opinn.

Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Hjá sjúklingum með verulega minnkað blóðrúmmál og/eða saltaskort (t.d. þeir sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum) getur komið fram lághrýstingur með einkennum eftir að meðferð með Enviage hefst. Leiðrétta skal þetta ástand áður en meðferð með Enviage hefst, eða hefja meðferð undir nánu eftirliti læknis.

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískum rannsóknum hefur Enviage ekki verið rannsakað hjá háþrýstingssjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eða $1,70 \text{ mg/dl}$ hjá konum og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eða $2,00 \text{ mg/dl}$ hjá karlmönnum og/eða áætlaður gaukulsíunarhraði (GFR) $< 30 \text{ ml/mín.}$), sögu um himnuskiljun, nýrungaheilkenni eða nýrnaæðaháþrýsting. Gæta skal varúðar hjá háþrýstingssjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi því engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi öryggi Enviage.

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiotensín kerfið, skal gæta varúðar þegar aliskiren er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdómum, lifrarsjúkdómum eða nýrnasjúkdómum. Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Nýrnslagæðarþrengsli

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Enviage hjá sjúklingum með nýrnslagæðarþrengsli öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnslagæðarþrengsli. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angíótensín kerfið, er aukin hættu á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnslagæðarþrengsli eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

Í meðallagi öflugir P-gp hemlar

Samhliða notkun 300 mg af aliskireni og 200 mg af ketoconazoli olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren, en búist er við að P-gp hemlar eins og ketoconazol auki þéttni í vefjum meira en plasmabéttni. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað með í meðallagi öflugum P-gp hemlum eins og ketoconazoli (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Enviage hefur engar þekktar klínískt mikilvægar milliverkanir við lyf sem algengt er að séu notuð til meðhöndlunar á háþrýstingi eða sykursýki.

Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahvarfarannsóknunum eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, ramipril og hydroclorotiazíð. Engar milliverkanir hafa komið fram.

Notkun aliskirens samhliða valsartani (↓28%), metformini (↓28%), amlodipini (↑29%) eða cimetidini (↑19%) orsakaði 20% til 30% breytingu á C_{max} eða AUC fyrir Enviage. Þegar það var notað með atorvastatini, jókst AUC og C_{max} fyrir Enviage, við jafnvægi, um 50%. Samhliða notkun Enviage hafði engin marktæk áhrif á lyfjahlvörf atorvastatins, valsartans, metformins eða amlodipins. Því þarf ekki að aðlaga skammta Enviage eða þessara lyfja sem notuð voru samhliða.

Enviage getur dregið lítillega úr aðgengi digoxíns.

Bráðabirgðaniðurstöður benda til þess að irbesartan geti dregið úr AUC og C_{max} fyrir Enviage.

Hjá rannsóknardýrum hefur verið sýnt fram á að P-gp hafi afgerandi áhrif á aðgengi Enviage. Hvatar P-gp (jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St John's wort, *hypericum perforatum*), rifampicin) gætu því dregið úr aðgengi Enviage.

CYP450 milliverkanir

Aliskiren hamlar ekki CYP450 ísóensímum (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren örvar ekki CYP3A4. Því er ekki búist við að aliskiren hafi áhrif á almenna (systemic) útsetningu fyrir efnum sem hamla, örva eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Aliskiren umbrotar aðeins lítillega fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensíma. Því er ekki búist við milliverkunum vegna hömlunar eða örvunar CYP450 ísóensíma. Aftur á móti hafa CYP3A4 hemlar oft áhrif á P-gp. Því má búast við aukinni útsetningu fyrir aliskireni meðan á samhliða meðferð með CYP3A4 hemlum, sem einnig hamla P-gp, stendur (sjá P-glýkóprótein milliverkanir hér að neðan).

P-glýkóprótein milliverkanir

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum. Hvatar P-gp (jóhannesarjurt, rifampicin) geta því dregið úr aðgengi Enviage. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórna einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta hækkað hlutfall þéttni milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þéttni í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutingskerfinu.

P-gp hvarfefni eða vægir hemlar

Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxin, amlodipin eða cimetidin hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatini (80 mg), jukust AUC og C_{max} fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%.

Í meðallagi öflugir P-gp hemlar

Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 80% aukningu á plasmabéttni aliskirens (AUC og C_{max}). Forklínískar rannsóknir benda til þess að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens úr meltingarvegi og dragi úr útskilnaði í galli. Búið er við að breyting á plasmabéttni aliskirens, þegar ketoconazol er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, þ.e. tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þolast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Þó er búið við að P-gp hemlar auki þéttni í vefjum meira en plasmabéttni. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketokonazoli eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (itraconazol, clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

Öflugir P-gp hemlar

Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur C_{max} fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

Furosemíð

Þegar aliskiren var gefið samhliða furosemíði, minnkaði AUC fyrir furosemíð um 28% og C_{max} um 49%. Því er mælt með að fylgst sé með verkuninni, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, til að koma í veg fyrir hugsanlega vannýtingu furosemíðs við klínískar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload).

Bólguþeyðandi gigtarlyf (NSAID)

Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiotensín kerfið, geta bólguþeyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) getur aliskiren, notað samhliða bólguþeyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða bólguþeyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

Kalíum og kalíumsparandi þvagræsilyf

Á grundvelli reynslu af notkun annarra efna sem hafa áhrif á renín-angiotensín kerfið getur samhliða notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra efna sem geta aukið þéttni kalíums í sermi (t.d. heparíns), orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar.

Greipaldinsafi

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um hugsanlegar milliverkanir milli greipaldinsafa og aliskirens er ekki hægt að útiloka slíkt. Ekki skal neyta greipaldinsafa með Enviage.

Warfarin

Áhrif Enviage á lyfjahvörf warfaríns hafa ekki verið metin.

Fæðuneysla

Sýnt hefur verið fram á að fituríkar máltíðir draga verulega úr frásogi Enviage.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknaniðurstöður um notkun aliskirens á meðgöngu. Enviage hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kaninum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á

renín-angíótensín kerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauða. Eins og á við um öll lyf sem verka beint á renín-angíótensín kerfið ætti ekki að nota Enviage á fyrsta þriðjungi meðgöngu eða handa konum sem ráðgera þungun og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3). Læknar sem ávísá sérhverju lyfi sem verkar á renín-angíótensín kerfið ættu að veita konum á barneignaraldri ráðgjöf um hugsanlega hættu sem fylgir notkun þessara lyfja á meðgöngu. Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal því stöðva meðferð með Enviage.

Brjóstagjöf

Ekki er vítað hvort aliskiren skilst út í brjóstamjólk. Enviage skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Notkun þess er því ekki ráðlögð hjá konum sem eru með barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal samt sem áður hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við blóðþrýstingslækkandi meðferð. Enviage hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Enviage hefur verið metið með tilliti til öryggis hjá fleiri en 7.800 sjúklingum, þar á meðal voru 2.300 meðhöndlaðir lengur en 6 mánuði og fleiri en 1.200 lengur en 1 ár. Ekki komu í ljós tengsl milli tíðni aukaverkana og kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kynþáttar eða þjóðernis. Heildartíðni aukaverkana, við meðferð með allt að 300 mg af Enviage var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar og tímabundnar og aðeins í sjaldgæfum tilvikum hefur þurft að hætta meðferðinni vegna þeirra. Algengasta aukaverkunin er niðurgangur.

Tíðni hósta var svipuð hjá þeim sjúklingum sem fengu lyfleysu (0,6%) og þeim sem fengu meðferð með Enviage (0,9%).

Aukaverkununum (tafla 1) er raðað í tíðniflokka, samkvæmt eftirfarandi skilgreiningum, þær algengustu eru taldar upp fyrst: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), þar með talin einstök tilvik. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1

Meltingarfareri	
Algengar:	Niðurgangur
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar:	Útbrot
Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur

Ofsabjúgur hefur komið fram við meðferð með Enviage. Í klínískum samanburðarrannsóknum kom ofsabjúgur mjög sjaldan fram við meðferð með Enviage en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða hydroclortiazíði. Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eftir markaðssetningu (tíðni ekki þekkt). Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmis (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Rannsóknaniðurstöður

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru sjaldan orsakatengsl milli klínískt mikilvægra breytinga á stöðluðum rannsóknamiðum og notkun Enviage. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með háþrýsting hafði Enviage engin klínískt mikilvæg áhrif á heildarkólesteról, HDL-kólesteról (high density lipoprotein cholesterol), þríglyseríða skv. mælingu á fastandi maga, glúkósu skv. mælingu á fastandi maga eða þvagsýru.

Hemóglóbín og hematókrít: Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsminnkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti í meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra efna sem verka á renín-angiótensín kerfið, t.d. ACE hemlar (angiotensin converting inhibitors) og angiótensín viðtakablokkar.

Kalíum í sermi: Aukning á þéttni kalíums í sermi var smávægileg og sjaldgæf hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök sem voru eingöngu í meðferð með Enviage (0,9% samanborið við 0,6% hjá sjúklingum í meðferð með lyfleysu). Í einni rannsókn, þar sem Enviage var notað samhliða ACE hemli hjá sykursýkissjúklingum, var aukning á þéttni kalíums í sermi þó algengari (5,5%). Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið er því nauðsynlegt að hafa reglubundið eftirlit með blóðsöltum og nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með sykursýki, nýrnasjúkdóm eða hjartabilun.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum um bráða nýrnabilun hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4).

4.9 Ofskömmtnun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun hjá mönnum. Líklegasta birtingarmynd ofskömmtnunar myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens. Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum, skal hefja stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Renín hemlar, ATC flokkur: C09XA02

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir inntöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiótensín kerfinu við upptök, með því að hindra umbreytingu angiótensínógens í angiótensín I og draga úr þéttni angiótensíns I og angiótensíns II. Á meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiótensín kerfið (ACE hemlar og angiótensín II viðtakablokkar) valda svörun sem felst í aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum. Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Háþrýstingur

Þegar Enviage var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtnunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtíameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni. Enviage hefur verið rannsakað hjá 1.864 sjúklingum 65 ára og eldri og 426 sjúklingum 75 ára og eldri.

Rannsóknir á meðferð með Enviage einu sér hafa sýnt blóðþrýstingslækkandi verkun sem er sambærileg við aðra flokka blóðþrýstingslækkandi lyfja þ.á m. ACE hemla og angiótensín viðtakablokka. Samanborið við þvagræsilyf (hydroclortiazíð) lækkaði 300 mg skammtur af Enviage slagbils-/lagbilsþrýsting um 17,0/12,3 mmHg samanborið við 14,4/10,5 mmHg eftir 25 mg skammt af hydroclortiazíði, eftir 12 vikna meðferð. Hjá sykursýkissjúklingum með háþrýsting var meðferð með Enviage einu sér, örugg og árangursrík.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettri meðferð þar sem Enviage er bætt við þvagræsilyfið hydroclortiazíð, ACE hemilinn ramipril, kalsíumgangalokann amlodipin, angíótensín viðtakablokkann valsartan og betablokkann atenolol. Þessar samsetningar þoldust vel. Enviage olli viðbótar blóðþrýstingslækkandi verkun þegar því var bætt við meðferð með hydroclortiazíði eða ramiprili. Hjá sjúklingum sem ekki svöruðu á viðunandi hátt meðferð með 5 mg af kalsíumgangalokanum amlodipini, hafði viðbótar meðferð með 150 mg af Enviage blóðþrýstingslækkandi verkun sem var sambærileg við þá sem fram kom við aukningu amlodipin skammts upp í 10 mg, en tíðni bjúgs var lægri (2,1% hjá þeim sem fengu aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg samanborið við 11,2% hjá þeim sem fengu amlodipin 10 mg). Enviage hafði viðbótar blóðþrýstinglækkandi verkun, þegar það var notað samhliða angíótensín viðtakablokkanum valsartani, í rannsókninni sem var sérstaklega hönnuð til að rannsaka áhrif samhliða notkunar.

Hjá of feitum sjúklingum með háþrýsting sem ekki svöruðu meðferð með 25 mg af hydroclortiazíði á viðunandi hátt, hafði viðbótar meðferð með 300 mg af Enviage, aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif sem voru sambærileg við viðbótar meðferð með 300 mg af irbesartani eða 10 mg af amlodipini. Hjá sykursýkisjúklingum með háþrýsting hafði Enviage aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif þegar því var bætt við meðferð með ramiprili, hins vegar var tíðni hósta lægri við samsetta meðferð með Enviage og ramiprili (1,8%) en þegar ramipril var notað eitt sér (4,7%).

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klínískum samanburðarrannsóknum. Mjög lágur blóðþrýstingur kom sjaldan (0,1%) fram hjá sjúklingum sem voru með háþrýsting án fylgikvilla og voru eingöngu meðhöndlaðir með Enviage. Lágþrýstingur var einnig sjaldgæfur (< 1%) meðan á samsettri meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum stóð. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða renínvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 3 mánuði hjá 302 sjúklingum með væga stöðuga hjartabilun, sem allir fengu staðlaða meðferð við stöðugri hjartabilun þoldist viðbótar meðferð með Enviage 150 mg vel. Þéttni BNP (b-type natriuretic peptide) minnkaði um 25% hjá þeim sem fengu Enviage samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Klínískt mikilvægi þessarar minnkunar er þó óþekkt.

Í rannsókn sem stóð yfir í 6 mánuði, hjá 599 sjúklingum með háþrýsting, sykursýki tegund II og nýrnakvilla, sem allir fengu meðferð með losartani 100 mg og ákjósanlegustu blóðþrýstingslækkandi meðferð, náði viðbótar meðferð með 300 mg af Enviage 20% minnkun á hlutfalli albúmins:kreatínins í þvagi (urinary albumin:creatinine ratio [UACR]) samanborið við lyfleysu, þ.e. úr 58 mg/mmól í 46 mg/mmól. UACR minnkaði um að minnsta kosti 50% frá upphafsgildum að endapunkti hjá 24,7% sjúklinga sem fengu Enviage og 12,5% hjá þeim sem fengu lyfleysu. Klínískt mikilvægi minnkunar á UACR hefur ekki verið ákvarðað þegar ekki eru til staðar áhrif á blóðþrýsting. Enviage hafði ekki áhrif á þéttni kreatínins í sermi en tengdist aukinni tíðni (4,2% samanborið við 1,9% fyrir lyfleysu) á hækkaðri þéttni kalíums í sermi $\geq 6,0$ mmól/l, en þetta var þó ekki tölfræðilega marktækt.

Enn er ekki þekkt hvort ávinningur er af notkun Enviage, með tilliti til dauðsfalla, hjarta og æðasjúkdóma eða skemmda á markklíffærum.

Raflífeðlisfræði hjartans

Ekki var greint frá neinum áhrifum á QT-bilið í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi, þar sem notast var við hefðbundna og Holter hjartarafritun.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Við frásög eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fíturíkar máltíðir minnka C_{max} um 85% og AUC um 70%. Jafnvægi í plasmáþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmáþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

Umbrot og brotthvarf

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leiti í óbreyttu formi í hægðum (78%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

Línulegt/ólinulegt

Útsetning fyrir aliskireni jókst meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á C_{max} . Við jafnvægi getur ólinuleg útsetning verið meira áberandi. Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin sé ólinuleg. Hugsanlegt er að orsökina sé mettnun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskilnaðarleiðinni um lifur og gall.

Sérstakir sjúklingahópar

Aliskiren er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, án tillits til kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls og þjóðernis.

AUC er 50% hærra hjá öldruðum (> 65 ára) en hjá yngri einstaklingum. Kyn, þyngd og þjóðerni hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf aliskirens.

Lagt var mat á lyfjahlvörf aliskirens hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi háu stigi. Hlutfallsleg gildi AUC og C_{max} fyrir aliskiren hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru á bilinu 0,8 til 2 föld þau gildi hjá heilbrigðum einstaklingum, eftir gjöf eins skammts og við jafnvægi. Ekki var fylgni á milli þessara breytinga sem komu fram og þess hversu alvarleg skerðing nýrnastarfseminnar var. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt Enviage hjá sjúklingum með vægt til alvarlega skerta nýrnastarfsemi, hins vegar skal gæta varúðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjahlvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti aliskirens hjá sjúklingum með vægt til alvarlega skerta lifrarsarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram. Eitt tilfelli eítillæxlis í ristli og eitt tilfelli eítillkrabbameins í botnristli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1.500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Þrátt fyrir að þekkt sé að aliskiren geti hafi ertandi áhrif voru öryggismörk fyrir menn við 300 mg skammta, í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum, talin viðunandi þegar þau voru 9-11-föld á grundvelli þéttni í hægðum en 6-föld á grundvelli þéttni í slímhúð í samanburði við 250 mg/kg/sólarhring í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum.

Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum. Í rannsóknunum fólust *in vitro* rannsóknir á bakteríu- og spendýrafrumum og *in vivo* mat á rottum.

Rannsóknir á eitruverkunum á æxlun með aliskiren gáfu engar vísbendingar um eitruverkanir á fóturvísi/föstur eða vanskapandi áhrif, við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, hjá rottum og 100 mg/kg/sólarhring hjá kaninum. Hjá rottum höfðu skammtar allt að 250 mg/kg/sólarhring ekki áhrif á firjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu. Skammtarnir hjá rottum og kaninum leiddu til almennrar útsetningar sem var 1-4 sinnum og 5 sinnum stærri, tilgreint í sömu röð, en ráðlagður hámarksskammtur handa mönnum (300 mg).

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Crospovidon
Magnesíumsterat
Örkristölluð sellulósa
Povidon
Vatnsfrí kísilkvoða
Hýprómellósa
Macrogol
Talkúm
Svart járnoxíð (E 172)
Rautt járnoxíð (E 172)
Títantvíoxíð (E 171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PA/Ál/PVC þynnur

Pakkningar sem innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eða 280 töflur.
Pakkningar sem innihalda 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) eða 280 (20x14) töflur eru fjölpakkningar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/406/011-020/IS

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

22.08.2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskytt.

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

- **ÖNNUR SKILYRÐI**

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát, eins og lýst er í útgáfu 8.0, sem er í kafla 1.8.1. í markaðsleyfisumsókninni, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skuldbindur sig til að framkvæma rannsóknir og viðbótar lyfjagát sem nánar er tilgreind í áætlun um lyfjagát, eins og fallist var á í áætlun um áhættustjórnun, útgáfu frá 30. maí 2007, sem er í Module 1.8.2. í umsókninni um markaðsleyfi og öllum eftirfarandi uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP samþykkir.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun í samræmi við leiðbeiningar CHMP um áhættustjórnunarkerfi fyrir lyf ætluð mönnum á sama tíma og næsta PSUR (periodic safety update report).

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun

- Þegar nýjar upplýsingar fást sem geta haft áhrif á núgildandi lýsingu á öryggi, lyfjagátaráætlun eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægum áfanga (lyfjagát eða aðgerð til að lágmarka áhættu) er náð.
- Ef EMEA óskar eftir því.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR STYKKJAPAKKNINGAR****1. HEITI LYFS**

Enviage 150 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat).

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

7 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Enviage 150 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNA****ÞYNNA (DAGATALSPAKKNING)****1. HEITI LYFS**

Enviage 150 mg filmhúðaðar töflur
Aliskiren

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN BLÁA RAMMANS)

1. HEITI LYFS

Enviage 150 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
28 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 3 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 28 töflur.
49 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Enviage 150 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM)

1. HEITI LYFS

Enviage 150 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

84 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakking sem inniheldur 3 öskjur sem hver inniheldur 28 töflur.
98 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakking sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.
280 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakking sem inniheldur 20 öskjur sem hver inniheldur 14 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Enviage 150 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR STYKKJAPAKKNINGAR****1. HEITI LYFS**

Enviage 300 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat).

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

7 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Enviage 300 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNA****ÞYNNA (DAGATALSPAKKNING)****1. HEITI LYFS**

Enviage 300 mg filmhúðaðar töflur
Aliskiren

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN BLÁA RAMMANS)

1. HEITI LYFS

Enviage 300 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
28 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 3 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 28 töflur.
30 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 3 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 30 töflur.
49 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum, sem hvor fyrir sig inniheldur 49 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Enviage 300 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA FJÖLPÁKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM)

1. HEITI LYFS

Enviage 300 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

84 filmuhúðaðar töflur
Fjölpakkning sem inniheldur 3 öskjur sem hver inniheldur 28 töflur.
90 filmuhúðaðar töflur
Fjölpakkning sem inniheldur 3 öskjur sem hver inniheldur 30 töflur.
98 filmuhúðaðar töflur
Fjölpakkning sem inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 49 töflur.
280 filmuhúðaðar töflur
Fjölpakkning sem inniheldur 20 öskjur sem hver inniheldur 14 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Enviage 300 mg

B. FYLGISEÐILL

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Enviage 150 mg filmuhúðaðar töflur Aliskiren

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Enviage og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Enviage
3. Hvernig nota á Enviage
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Enviage
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM ENVIAGE OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Enviage tilheyrir nýjum lyfjaflokki sem kallast renínhemlar. Enviage er blóðþrýstingslækkandi. Renínhemlar minnka það magn angíótensíns II sem líkaminn getur myndað. Angíótensín II veldur því að æðarnar dragast saman, sem hækkar blóðþrýsting. Þegar magn angíótensíns II minnkar slaknar á æðunum, sem lækkar blóðþrýsting.

Hár blóðþrýstingur eykur álag á hjarta og slagæðar. Ef þetta ástand varir lengi getur það leitt til skemmda á æðum í heila, hjarta og nýrum og getur leitt til heilaslags, hjartabilunar, hjartaáfalls eða nýrnabilunar. Með því að lækka blóðþrýsting niður í eðlileg gildi dregur úr hættu á þessum sjúkdómum.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA ENVIAGE

Ekki má nota Enviage

- ef þú ert með ofnæmi fyrir aliskireni eða einhverju öðru innihaldsefni Enviage. Þeir sem telja sig hugsanlega hafa ofnæmi fyrir lyfinu eiga að ræða það við lækni áður en byrjað er að nota lyfið.
- ef þú hefur fundið fyrir ofsabjúg (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu) við notkun aliskirens.
- síðustu 6 mánuði meðgöngu eða ef þú ert með barn á brjósti, sjá kaflann „Meðganga og brjóstagið“.
- ef þú notar ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. iktsýki eða ofnæmishúðbólgu), verapamil (lyf sem notað er til að lækka blóðþrýsting, til að laga hjartsláttartruflanir eða meðhöndla hjartaöng) eða kínidín (lyf sem notað er til að laga hjartsláttartruflanir).

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Enviage

- ef þú notar þvagræsilyf (lyfjaflokkur sem einnig nefnist bjúgtöflur og eykur þvagmyndun).
- ef þú þú ert með skerta nýrnastarfsemi.
- ef þú færð ofsabjúg (öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, eða þrota í andlit, á hendur og fætur, kringum augu, í varir og/eða tungu).

Ef eitthvað af framangreindu á við skal segja læknum frá því áður en byrjað er að nota Enviage.

Ekki er mælt með notkun Enviage handa börnum og unglingum.

Það eru engar sérstakar ráðleggingar varðandi skammta handa sjúklingum sem eru 65 ára eða eldri.

Notkun annarra lyfja

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Vera má að lækinn þurfi að breyta skömmtum og/eða grípa til annarra varúðarráðstafana ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- Lyf sem auka magn kalíums í blóðinu. Þar á meðal eru kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíum uppbót.
- Furosemíð, sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf, eða bjúgtöflur, og notuð eru til að auka þvagmyndum.
- Ketoconazol, lyf sem notað er við sveppasýkingum.
- Ákveðin tegund verkjalyfja sem kallast bólgueyðandi gigtarlyf.

Ef Enviage er tekið með mat eða drykk

Enviage á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka Enviage með greipaldinsafa.

Meðganga og brjóstgjöf

Þungaðar konur mega ekki nota Enviage. Mikilvægt er að leita tafarlaust til læknis ef þú heldur að þú sért þunguð eða hyggst verða þunguð. Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Enviage stendur.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Lyfið getur valdið sundli og getur slíkt haft áhrif á einbeitingargetu. Áður en þú stundar akstur, stjórnar vélum eða framkvæmir önnur störf sem krefjast einbeitingar skaltu ganga úr skugga um hvaða áhrif Enviage hefur á þig.

3. HVERNIG NOTA Á ENVIAGE

Notið Enviage alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur liðið alveg eðlilega. Það er mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og lækinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

Venjulegur upphafsskammtur er ein 150 mg tafla einu sinni á sólarhring.

Það fer eftir því hvernig lyfið verkar á hvern og einn hvort lækinn ákveður að auka skammtinn í eina 300 mg töflu einu sinni á sólarhring. Hugsanlegt er að lækinn ávísi Enviage ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

Notkun lyfsins

Mælt er með að taka töflurnar með vatni. Enviage á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka Enviage með greipaldinsafa.

Ef stærri skammtur af Enviage en mælt er fyrir um er tekinn

Ef þú hefur fyrir slysi tekið inn of margar Enviage töflur skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækni. Þú gætir þurft á lækniaðstoð að halda.

Ef gleymist að taka Enviage

Ef gleymist að nota lyfið skal taka það inn strax og eftir því er munað. Síðan skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal sleppa þeim skammtinum sem gleymdist. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Enviage valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 10 sjúklingum): Niðurgangur.

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 100 sjúklingum): Útbrot.

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 1.000 sjúklingum): Ofsabjúgur (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Nýrnasjúkdómur.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á ENVIAGE

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Enviage eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í uprunalegum pakkningum til varnar gegn raka.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Enviage

- Virka innihaldsefnið er aliskiren (sem hemifumarat) 150 mg.
- Önnur innihaldsefni eru cospovidon, hýprómellósa, magnesíumsterat, macrogol, örkristölluð sellulósa, povidon, vatnsfrí kísilkvoða, talkúm, titantvíoxíð (E 171), svart járnnoxíð (E 172), rautt járnnoxíð (E 172).

Útlit Enviage og pakkningastærðir

Enviage 150 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbleikar, kringlóttar töflur, kúptar á báðum hliðum, með áletruninni „IL” á annarri hliðinni og „NVR” á hinn hliðinni.

Enviage fæst í pakkningum sem innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eða 280 töflur. Pakkningar sem innihalda 84 (3x28), 98 (2x49) eða 280 (20x14) töflur eru fjölpakkningar. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

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

Slovenská republika

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Enviage 300 mg filmuhúðaðar töflur Aliskiren

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Enviage og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Enviage
3. Hvernig nota á Enviage
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Enviage
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM ENVIAGE OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Enviage tilheyrir nýjum lyfjaflokki sem kallast renínhemlar. Enviage er blóðþrýstingslækkandi. Renínhemlar minnka það magn angíótensíns II sem líkaminn getur myndað. Angíótensín II veldur því að æðarnar dragast saman, sem hækkar blóðþrýsting. Þegar magn angíótensíns II minnkar slaknar á æðunum, sem lækkar blóðþrýsting.

Hár blóðþrýstingur eykur álag á hjarta og slagæðar. Ef þetta ástand varir lengi getur það leitt til skemmda á æðum í heila, hjarta og nýrum og getur leitt til heilaslags, hjartabilunar, hjartaáfalls eða nýrnabilunar. Með því að lækka blóðþrýsting niður í eðlileg gildi dregur úr hættu á þessum sjúkdómum.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA ENVIAGE

Ekki má nota Enviage

- ef þú ert með ofnæmi fyrir aliskireni eða einhverju öðru innihaldsefni Enviage. Þeir sem telja sig hugsanlega hafa ofnæmi fyrir lyfinu eiga að ræða það við lækni áður en byrjað er að nota lyfið.
- ef þú hefur fundið fyrir ofsabjúg (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu) við notkun aliskirens.
- síðustu 6 mánuði meðgöngu eða ef þú ert með barn á brjósti, sjá kaflann „Meðganga og brjóstagið“.
- ef þú notar ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. iktsýki eða ofnæmishúðbólgu), verapamil (lyf sem notað er til að lækka blóðþrýsting, til að laga hjartsláttartruflanir eða meðhöndla hjartaöng) eða kínidín (lyf sem notað er til að laga hjartsláttartruflanir).

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Enviage

- ef þú notar þvagræsilyf (lyfjaflokkur sem einnig nefnist bjúgtöflur og eykur þvagmyndun).
- ef þú þú ert með skerta nýrnastarfsemi.
- ef þú færð ofsabjúg (öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, eða þrota í andlit, á hendur og fætur, kringum augu, í varir og/eða tungu).

Ef eitthvað af framangreindu á við skal segja læknum frá því áður en byrjað er að nota Enviage.

Ekki er mælt með notkun Enviage handa börnum og unglingum.

Það eru engar sérstakar ráðleggingar varðandi skammta handa sjúklingum sem eru 65 ára eða eldri.

Notkun annarra lyfja

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Vera má að lækinn þurfi að breyta skömmtum og/eða grípa til annarra varúðarráðstafana ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- Lyf sem auka magn kalíums í blóðinu. Þar á meðal eru kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíum uppbót.
- Furosemíð, sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf, eða bjúgtöflur, og notuð eru til að auka þvagmyndum.
- Ketoconazol, lyf sem notað er við sveppasýkingum.
- Ákveðin tegund verkjalyfja sem kallast bólgueyðandi gigtarlyf.

Ef Enviage er tekið með mat eða drykk

Enviage á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka Enviage með greipaldinsafa.

Meðganga og brjóstgjöf

Þungaðar konur mega ekki nota Enviage. Mikilvægt er að leita tafarlaust til læknis ef þú heldur að þú sért þunguð eða hyggst verða þunguð. Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Enviage stendur.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Lyfið getur valdið sundli og getur slíkt haft áhrif á einbeitingargetu. Áður en þú stundar akstur, stjórnar vélum eða framkvæmir önnur störf sem krefjast einbeitingar skaltu ganga úr skugga um hvaða áhrif Enviage hefur á þig.

3. HVERNIG NOTA Á ENVIAGE

Notið Enviage alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur liðið alveg eðlilega. Það er mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og lækinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

Venjulegur upphafsskammtur er ein 150 mg tafla einu sinni á sólarhring.

Það fer eftir því hvernig lyfið verkar á hvern og einn hvort lækinn ákveður að auka skammtinn í eina 300 mg töflu einu sinni á sólarhring. Hugsanlegt er að lækinn ávísi Enviage ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

Notkun lyfsins

Mælt er með að taka töflurnar með vatni. Enviage á að taka ásamt létttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Þú átt ekki að taka Enviage með greipaldinsafa.

Ef stærri skammtur af Enviage en mælt er fyrir um er tekinn

Ef þú hefur fyrir slysi tekið inn of margar Enviage töflur skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækni. Þú gætir þurft á lækniaðstoð að halda.

Ef gleymist að taka Enviage

Ef gleymist að nota lyfið skal taka það inn strax og eftir því er munað. Síðan skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal sleppa þeim skammtinum sem gleymdist. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Enviage valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 10 sjúklingum): Niðurgangur.

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 100 sjúklingum): Útbrot.

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 1.000 sjúklingum): Ofsabjúgur (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum): Nýrnasjúkdómur.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á ENVIAGE

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Enviage eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í uprunalegum pakkningum til varnar gegn raka.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Enviage

- Virka innihaldsefnið er aliskiren (sem hemifumarat) 300 mg.
- Önnur innihaldsefni eru cospovidon, hýprómellósa, magnesíumsterat, macrogol, örkristölluð sellulósa, povidon, vatnsfrí kísilkvoða, talkúm, titantvíoxíð (E 171), svart járnóxið (E 172), rautt járnóxið (E 172).

Útlit Enviage og pakkningastærðir

Enviage 300 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósrauðar, tvíkúptar, sporöskjulaga töflur með áletruninni „IU“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinna hliðinni.

Enviage fæst í pakkningum sem innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eða 280 töflur. Pakkningar sem innihalda 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) eða 280 (20x14) töflur eru fjölpakkningar. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

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

Slovenská republika

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur