

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enviage 150 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

Compressa rosa chiaro, biconvessa, rotonda con impresso "IL" su un lato e "NVR" sul lato opposto.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La dose raccomandata di Enviage è 150 mg una volta al giorno. Nei pazienti la cui pressione non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata a 300 mg una volta al giorno.

L'effetto antiipertensivo è sostanzialmente presente (85-90%) entro due settimane dall'inizio della terapia con 150 mg una volta al giorno.

Enviage può essere somministrato da solo o in associazione ad altri farmaci antiipertensivi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Enviage deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Enviage.

#### Compromissione della funzionalità renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Compromissione della funzionalità epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a severa (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti anziani (oltre 65 anni)

Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio iniziale negli anziani.

#### Bambini e adolescenti (al di sotto di 18 anni)

L'uso di Enviage non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Storia di angiedema con aliskiren

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

L'uso concomitante di aliskiren e di ciclosporina, un inibitore potente della glicoproteina-P (P-gp), e di altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina, verapamil) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Durante la terapia con aliskiren, il rischio di iperkaliemia aumenta nei pazienti che assumono altri medicinali che inibiscono il sistema renina-angiotensina (RAS), e/o nei pazienti con ridotta funzionalità renale e/o diabete mellito.

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave (classe funzionale III-IV secondo New York Heart Association [NYHA]).

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Enviage deve essere interrotta.

##### Angioedema

Come con altre sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina, nei pazienti trattati con aliskiren è stato riportato angioedema. Nel caso di insorgenza di angioedema, Enviage deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per assicurare la pervietà delle vie respiratorie del paziente.

##### Pazienti sodio e/o volume depleti

In pazienti fortemente sodio e/o volume depleti (ad es. coloro che ricevono elevati dosaggi di diuretici), potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Enviage. Questa condizione deve essere corretta prima di iniziare la somministrazione di Enviage o il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico.

##### Compromissione della funzionalità renale

Negli studi clinici Enviage non è stato studiato in pazienti ipertesi con grave compromissione della funzionalità renale (creatinina sierica  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  o  $1,70 \text{ mg/dl}$  nelle donne e  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  o  $2,00 \text{ mg/dl}$  negli uomini e/o velocità di filtrazione glomerulare (GFR) stimata  $< 30 \text{ ml/min}$ ), storia di dialisi, sindrome nefrosica o ipertensione renovascolare. Nei pazienti ipertesi con grave compromissione della funzionalità renale si deve procedere con cautela a causa della mancanza di informazioni sulla sicurezza.

Come con altre sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina, si deve prestare cautela quando aliskiren è somministrato in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica o renale. In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

##### Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Enviage in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altre sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale, incluso insufficienza renale acuta, quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

### Inibitori moderati della P-gp

La somministrazione concomitante di aliskiren 300 mg e di ketoconazolo 200 mg ha portato ad un aumento del 76% dell'AUC di aliskiren ma ci si può attendere che gli inibitori della P-gp come ketoconazolo aumentino le concentrazioni tissutali più di quelle plasmatiche. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con inibitori moderati della P-gp come ketoconazolo (vedere paragrafo 4.5).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Enviage non ha interazioni note clinicamente rilevanti con i medicinali comunemente usati per trattare l'ipertensione o il diabete.

Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica comprendono acenocumarolo, atenololo, celecoxib, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato, ramipril e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni.

La somministrazione contemporanea di aliskiren e valsartan ( $\downarrow$ 28%), metformina ( $\downarrow$ 28%), amlodipina ( $\uparrow$ 29%) o cimetidina ( $\uparrow$ 19%) ha prodotto una variazione della  $C_{max}$  o dell'AUC di Enviage compresa tra il 20% e il 30%. In caso di somministrazione con atorvastatina, l'AUC e la  $C_{max}$  di Enviage allo stato stazionario sono aumentate del 50%. La somministrazione contemporanea di Enviage non influisce significativamente sulla farmacocinetica di atorvastatina, valsartan, metformina o amlodipina. Non è quindi necessario un aggiustamento della dose di Enviage o di questi medicinali somministrati contemporaneamente.

La biodisponibilità della digossina può essere leggermente diminuita da Enviage.

Dati preliminari suggeriscono che irbesartan può diminuire l'AUC e la  $C_{max}$  di Enviage.

Nei modelli animali sperimentali, è stato dimostrato che la P-gp svolge un ruolo determinante nella biodisponibilità di aliskiren. Gli induttori della P-gp (erba di San Giovanni, rifampicina) possono pertanto ridurre la biodisponibilità di Enviage.

### Interazioni con il citocromo P450 (CYP450)

Aliskiren non inibisce gli isoenzimi del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). Aliskiren non induce il CYP3A4. Pertanto non sono da attendersi influenze di aliskiren sull'esposizione sistemica di sostanze che inibiscono, inducono o sono metabolizzate da questi enzimi. Aliskiren è metabolizzato in minima parte dagli enzimi del CYP450. Perciò non sono da attendersi interazioni dovute a inibizione o induzione degli isoenzimi del CYP450. Tuttavia, gli inibitori del CYP3A4 di frequente influenzano anche la P-gp. Di conseguenza ci si può attendere un aumento dell'esposizione ad aliskiren durante la somministrazione contemporanea di inibitori del CYP3A4 che inibiscono anche la P-gp (vedere di seguito le interazioni con la P-gp).

### Interazioni con la P-gp

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren. Induttori della P-gp (ad es. erba di San Giovanni, rifampicina) potrebbero quindi diminuire la biodisponibilità di Enviage. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

### Substrati della P-gp o inibitori deboli

Non si sono osservate interazioni rilevanti con atenololo, digossina, amlodipina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e  $C_{max}$  di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%.

### Inibitori moderati della P-gp

La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato ad un aumento dell'80% dei livelli plasmatici di aliskiren (AUC e  $C_{max}$ ). Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. La variazione nei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Inoltre, ci si può attendere che gli inibitori della P-gp aumentino le concentrazioni tissutali più di quelle plasmatiche. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo o altri inibitori moderati della P-gp (ad es. itraconazolo, claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

### Inibitori potenti della P-gp

Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la  $C_{max}$  di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte. L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

### Furosemide

Quando aliskiren è stato somministrato contemporaneamente a furosemide, l'AUC e la  $C_{max}$  della furosemide si sono ridotte rispettivamente del 28% e del 49%. Si raccomanda pertanto di controllare gli effetti quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide per evitarne un possibile sottoutilizzo in situazioni cliniche di sovraccarico di volume.

### Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS)

Come con altre sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di aliskiren con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

### Potassio e diuretici risparmiatori di potassio

In base all'esperienza di utilizzo di altre sostanze che influenzano il sistema renina-angiotensina, l'uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altre sostanze che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad esempio eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo.

### Succo di pompelmo

Per la mancanza di dati non è possibile escludere una potenziale interazione tra il succo di pompelmo e aliskiren. Non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Enviage.

### Warfarin

L'effetto di Enviage sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

### Assunzione di cibo

E' stato dimostrato che pasti ad alto contenuto lipidico riducono sostanzialmente l'assorbimento di Enviage.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Enviage non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul RAS sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale. Come per ogni medicinale

che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina, Enviage non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza o in donne che pianificano una gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). I medici che prescrivono sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina devono avvisare le donne in età fertile sui rischi potenziali di queste sostanze durante la gravidanza. Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Enviage deve essere di conseguenza interrotto.

#### Allattamento

Non è noto se aliskiren venga escreto nel latte umano. Nel ratto è stato osservato che Enviage viene escreto nel latte. L'uso non è pertanto raccomandato nelle donne che allattano.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve tuttavia considerare che con qualunque terapia antiipertensiva possono occasionalmente verificarsi capogiri o stanchezza. L'effetto di Enviage sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari è trascurabile.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La sicurezza di Enviage è stata valutata in più di 7.800 pazienti, compresi oltre 2.300 pazienti trattati per oltre 6 mesi e più di 1.200 pazienti trattati per oltre 1 anno. L'incidenza di reazioni avverse non è stata associata con il sesso, l'età, l'indice di massa corporea, la razza o l'etnia. Il trattamento con Enviage ha determinato un'incidenza complessiva di reazioni avverse simile al placebo con dosaggi fino a 300 mg. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria ed hanno richiesto solo raramente la sospensione della terapia. La più comune reazione avversa al medicinale è la diarrea.

L'incidenza della tosse è risultata simile nei pazienti trattati con placebo (0,6%) ed Enviage (0,9%).

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono state classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente ed utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ), compresi casi isolati. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1

<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune:	Diarrea
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune:	Rash
Raro:	Angioedema

Durante il trattamento con Enviage si è verificato angioedema. Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema si è verificato raramente durante il trattamento con Enviage, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o idroclorotiazide. Sono stati riportati casi di angioedema anche nell'esperienza post-marketing (frequenza non nota). Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione allergica (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

#### Risultati degli esami di laboratorio

Negli studi clinici controllati, variazioni clinicamente rilevanti dei normali parametri di laboratorio sono risultate associate alla somministrazione di Enviage con frequenza non comune. Negli studi

clinici su pazienti ipertesi Enviage non ha avuto effetti clinicamente importanti sul colesterolo totale, sul colesterolo HDL (HDL-C), sui trigliceridi a digiuno, sulla glicemia a digiuno o sull'acido urico.

*Emoglobina ed ematocrito:* sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altre sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina, come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina.

*Potassio sierico:* nei pazienti con ipertensione essenziale trattati con Enviage da solo gli aumenti del potassio sierico sono stati trascurabili e poco frequenti (0,9% rispetto a 0,6% con placebo). Tuttavia, in uno studio in cui Enviage è stato usato in associazione con un ACEI in una popolazione diabetica, gli aumenti del potassio sierico sono risultati più frequenti (5,5%). Come con qualsiasi sostanza che agisce sul sistema renina-angiotensina, nei pazienti con diabete mellito, nefropatia o insufficienza cardiaca è pertanto indicato il controllo routinario degli elettroliti e della funzionalità renale.

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sono disponibili dati limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. La manifestazione più probabile di un sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren. Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica, si deve iniziare un trattamento di supporto.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della renina, codice ATC: C09XA02

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il sistema renina-angiotensina (RAS) nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri agenti che inibiscono il RAS (ACEI e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri agenti antipertensivi. Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

#### Ipertensione

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di Enviage a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. Enviage è stato studiato in 1.864 pazienti di età pari o superiore a 65 anni e in 426 pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Gli studi effettuati con Enviage in monoterapia hanno dimostrato una riduzione pressoria confrontabile con quella di altre classi di agenti antipertensivi, ACEI e ARB compresi. Confrontato con un diuretico

(idrocortiazide), dopo 12 settimane di trattamento, Enviage 300 mg ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 17,0/12,3 mmHg, rispetto alla riduzione di 14,4/10,5 mmHg che si ha con idrocortiazide 25 mg. Nei pazienti diabetici ipertesi, la monoterapia con Enviage è risultata sicura ed efficace.

Sono disponibili studi sulla terapia di associazione di Enviage con il diuretico idrocortiazide, l'ACEI ramipril, il calcio-antagonista amlodipina, l'antagonista recettoriale dell'angiotensina valsartan e il beta-bloccante atenololo. Queste associazioni sono risultate ben tollerate. Enviage ha indotto un effetto di riduzione pressoria additivo quando associato a idrocortiazide e ramipril. Nei pazienti che non hanno risposto adeguatamente al dosaggio di 5 mg del calcio-antagonista amlodipina, l'aggiunta di 150 mg di Enviage ha prodotto una riduzione pressoria simile a quella ottenuta aumentando la dose di amlodipina a 10 mg, ma ha causato una minore incidenza di edema (2,1% con aliskiren 150 mg/amlodipina 5 mg vs. 11,2% con amlodipina 10 mg). Enviage in associazione con l'antagonista recettoriale dell'angiotensina valsartan ha mostrato un effetto antiipertensivo additivo nello studio specificamente disegnato per investigare l'effetto della terapia di associazione.

Nei pazienti ipertesi obesi che non hanno risposto adeguatamente a idrocortiazide 25 mg, la terapia di associazione con Enviage 300 mg ha prodotto una riduzione pressoria additiva, confrontabile con la terapia di associazione con irbesartan 300 mg o amlodipina 10 mg. Nei pazienti diabetici ipertesi, Enviage ha prodotto riduzioni pressorie additive se associato a ramipril, mentre l'associazione di Enviage e ramipril ha causato una minore incidenza di tosse (1,8%) rispetto a ramipril (4,7%).

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. In pazienti con ipertensione non complicata trattati con Enviage in monoterapia è stata osservata non comunemente (0,1%) un'eccessiva ipotensione. Anche in corso di terapia di associazione con altri agenti antipertensivi il riscontro di ipotensione è risultato non comune (< 1%). Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 3 mesi su 302 pazienti con insufficienza cardiaca stabile di grado lieve, tutti quelli che erano in trattamento con la terapia standard per l'insufficienza cardiaca stabile avevano ben tollerato l'aggiunta di Enviage 150 mg. I livelli di peptide natriuretico di tipo B (BNP) erano risultati ridotti del 25% nel braccio di trattamento Enviage rispetto al placebo. Non è noto comunque il significato clinico di questa riduzione.

In uno studio della durata di 6 mesi su 599 pazienti con ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2 e nefropatia, in tutti quelli in trattamento con losartan 100 mg e con terapia antipertensiva ottimale di fondo, l'aggiunta di Enviage 300 mg ha portato ad una riduzione del 20% rispetto al placebo nel rapporto urinario albumina:creatinina (UACR), cioè da 58 mg/mmol a 46 mg/mmol. La proporzione di pazienti che aveva avuto una riduzione di almeno il 50% dell'UACR alla fine dello studio rispetto al basale è risultata rispettivamente del 24,7% e del 12,5% per Enviage e per il placebo. Non è stabilita la rilevanza clinica di una riduzione dell'UACR in assenza di un effetto sulla pressione. Enviage non ha avuto influenza sulla concentrazione sierica della creatinina ma è stato associato ad un incremento della frequenza (4,2% vs 1,9% per il placebo) di concentrazione sierica del potassio  $\geq 6,0$  mmol/l, anche se ciò non è risultato statisticamente significativo.

Effetti benefici di Enviage sulla mortalità e la morbilità cardiovascolari e sul danno d'organo bersaglio non sono attualmente noti.

#### Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso trattamento attivo, utilizzando elettrocardiografia standard e Holter, non è stato riportato alcun effetto sull'intervallo QT.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la  $C_{max}$  dell'85% e l'AUC del 70%. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

### Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di Aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

### Metabolismo ed eliminazione

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (78%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

### Linearità/non-linearità

L'esposizione ad aliskiren aumenta più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della  $C_{max}$ . Allo stato stazionario la non-linearità può essere più pronunciata. I meccanismi responsabili della deviazione dalla linearità non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

### Caratteristiche dei pazienti

Aliskiren, somministrato una volta al giorno, è un efficace trattamento antipertensivo nei pazienti adulti, indipendentemente da genere, età, indice di massa corporea ed etnia.

L'AUC è maggiore del 50% nei soggetti anziani (> 65 anni) rispetto ai giovani. Sesso, peso ed etnia non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di aliskiren.

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. In seguito a somministrazione di una singola dose, l'AUC e la  $C_{max}$  relative di aliskiren allo stato stazionario in soggetti con compromissione della funzionalità renale sono risultate variabili da 0,8 a 2 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani. Le variazioni osservate non sono comunque correlate alla gravità dell'insufficienza renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Enviage nei pazienti con insufficienza renale da moderata a severa, tuttavia si deve procedere con cautela nei pazienti con compromissione severa della funzionalità renale.

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata significativamente modificata nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa. Di conseguenza, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Enviage nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a severa.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il potenziale carcinogeno è stato valutato in uno studio di 2 anni nel ratto ed in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Non è stato riscontrato alcun potenziale carcinogeno. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1.500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Sebbene aliskiren abbia un noto potenziale irritante, i margini di sicurezza ottenuti nell'uomo alla dose di 300 mg nel corso di uno studio su volontari sani sono stati considerati

appropriati per valori di 9-11 volte in base alle concentrazioni fecali o di 6 volte in base alle concentrazioni mucosali in confronto alla dose di 250 mg/kg/die nello studio di carcinogenesi nel ratto.

Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi effetto mutageno negli studi di mutagenesi *in vitro* e *in vivo*. Nelle prove sono inclusi tests *in vitro* su cellule di batteri e di mammiferi e valutazioni *in vivo* sul ratto.

Studi di tossicità riproduttiva con aliskiren non hanno fornito alcuna evidenza di tossicità embriofetale o teratogenicità a dosi fino a 600 mg/kg/die nel ratto o 100 mg/kg/die nel coniglio. A dosi fino a 250 mg/kg/die nel ratto, la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale non sono stati influenzati. Le dosi nel ratto e nel coniglio determinano un'esposizione sistemica rispettivamente da 1 a 4 e 5 volte superiore a quella ottenuta con la massima dose raccomandata nell'uomo (300 mg).

Studi di *Safety Pharmacology* non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Crospovidone  
Magnesio stearato  
Cellulosa microcristallina  
Povidone  
Silice colloidale anidra  
Ipromellosa  
Macrogol  
Talco  
Ferro ossido nero (E 172)  
Ferro ossido rosso (E 172)  
Titanio diossido (E 171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PA/Alu/PVC.

Confezioni contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 compresse.

Le confezioni contenenti 84 (3x28), 98 (2x49) o 280 (20x14) compresse sono confezioni multiple.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/406/001-010

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

22.08.2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Medicinale non più autorizzato

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enviage 300 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

Compressa rosso chiaro, biconvessa, ovaloide con impresso "IU" su un lato e "NVR" sul lato opposto.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La dose raccomandata di Enviage è 150 mg una volta al giorno. Nei pazienti la cui pressione non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata a 300 mg una volta al giorno.

L'effetto antiipertensivo è sostanzialmente presente (85-90%) entro due settimane dall'inizio della terapia con 150 mg una volta al giorno.

Enviage può essere somministrato da solo o in associazione ad altri farmaci antiipertensivi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Enviage deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Enviage.

#### Compromissione della funzionalità renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Compromissione della funzionalità epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a severa (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti anziani (oltre 65 anni)

Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio iniziale negli anziani.

#### Bambini e adolescenti (al di sotto di 18 anni)

L'uso di Enviage non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Storia di angiedema con aliskiren

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

L'uso concomitante di aliskiren e di ciclosporina, un inibitore potente della glicoproteina-P (P-gp), e di altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina, verapamil) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Durante la terapia con aliskiren, il rischio di iperkaliemia aumenta nei pazienti che assumono altri medicinali che inibiscono il sistema renina-angiotensina (RAS), e/o nei pazienti con ridotta funzionalità renale e/o diabete mellito.

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave (classe funzionale III-IV secondo New York Heart Association [NYHA]).

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Enviage deve essere interrotta.

##### Angioedema

Come con altre sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina, nei pazienti trattati con aliskiren è stato riportato angioedema. Nel caso di insorgenza di angioedema, Enviage deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per assicurare la pervietà delle vie respiratorie del paziente.

##### Pazienti sodio e/o volume depleti

In pazienti fortemente sodio e/o volume depleti (ad es. coloro che ricevono elevati dosaggi di diuretici), potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Enviage. Questa condizione deve essere corretta prima di iniziare la somministrazione di Enviage o il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico.

##### Compromissione della funzionalità renale

Negli studi clinici Enviage non è stato studiato in pazienti ipertesi con grave compromissione della funzionalità renale (creatinina sierica  $\geq 150$   $\mu\text{mol/l}$  o  $1,70$   $\text{mg/dl}$  nelle donne e  $\geq 177$   $\mu\text{mol/l}$  o  $2,00$   $\text{mg/dl}$  negli uomini e/o velocità di filtrazione glomerulare (GFR) stimata  $< 30$   $\text{ml/min}$ ), storia di dialisi, sindrome nefrosica o ipertensione renovascolare. Nei pazienti ipertesi con grave compromissione della funzionalità renale si deve procedere con cautela a causa della mancanza di informazioni sulla sicurezza.

Come con altre sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina, si deve prestare cautela quando aliskiren è somministrato in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica o renale. In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

##### Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Enviage in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altre sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale, incluso insufficienza renale acuta, quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

#### Inibitori moderati della P-gp

La somministrazione concomitante di aliskiren 300 mg e di ketoconazolo 200 mg ha portato ad un aumento del 76% dell'AUC di aliskiren ma ci si può attendere che gli inibitori della P-gp come ketoconazolo aumentino le concentrazioni tissutali più di quelle plasmatiche. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con inibitori moderati della P-gp come ketoconazolo (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Enviage non ha interazioni note clinicamente rilevanti con i medicinali comunemente usati per trattare l'ipertensione o il diabete.

Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica comprendono acenocumarolo, atenololo, celecoxib, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato, ramipril e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni.

La somministrazione contemporanea di aliskiren e valsartan ( $\downarrow$ 28%), metformina ( $\downarrow$ 28%), amlodipina ( $\uparrow$ 29%) o cimetidina ( $\uparrow$ 19%) ha prodotto una variazione della  $C_{max}$  o dell'AUC di Enviage compresa tra il 20% e il 30%. In caso di somministrazione con atorvastatina, l'AUC e la  $C_{max}$  di Enviage allo stato stazionario sono aumentate del 50%. La somministrazione contemporanea di Enviage non influisce significativamente sulla farmacocinetica di atorvastatina, valsartan, metformina o amlodipina. Non è quindi necessario un aggiustamento della dose di Enviage o di questi medicinali somministrati contemporaneamente.

La biodisponibilità della digossina può essere leggermente diminuita da Enviage.

Dati preliminari suggeriscono che irbesartan può diminuire l'AUC e la  $C_{max}$  di Enviage.

Nei modelli animali sperimentali, è stato dimostrato che la P-gp svolge un ruolo determinante nella biodisponibilità di aliskiren. Gli induttori della P-gp (erba di San Giovanni, rifampicina) possono pertanto ridurre la biodisponibilità di Enviage.

#### Interazioni con il citocromo P450 (CYP450)

Aliskiren non inibisce gli isoenzimi del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). Aliskiren non induce il CYP3A4. Pertanto non sono da attendersi influenze di aliskiren sull'esposizione sistemica di sostanze che inibiscono, inducono o sono metabolizzate da questi enzimi. Aliskiren è metabolizzato in minima parte dagli enzimi del CYP450. Perciò non sono da attendersi interazioni dovute a inibizione o induzione degli isoenzimi del CYP450. Tuttavia, gli inibitori del CYP3A4 di frequente influenzano anche la P-gp. Di conseguenza ci si può attendere un aumento dell'esposizione ad aliskiren durante la somministrazione contemporanea di inibitori del CYP3A4 che inibiscono anche la P-gp (vedere di seguito le interazioni con la P-gp).

#### Interazioni con la P-gp

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren. Induttori della P-gp (ad es. erba di San Giovanni, rifampicina) potrebbero quindi diminuire la biodisponibilità di Enviage. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

#### Substrati della P-gp o inibitori deboli

Non si sono osservate interazioni rilevanti con atenololo, digossina, amlodipina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e  $C_{max}$  di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%.

#### Inibitori moderati della P-gp

La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato ad un aumento dell'80% dei livelli plasmatici di aliskiren (AUC e  $C_{max}$ ). Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. La variazione nei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Inoltre, ci si può attendere che gli inibitori della P-gp aumentino le concentrazioni tissutali più di quelle plasmatiche. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo o altri inibitori moderati della P-gp (ad es. itraconazolo, claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

#### Inibitori potenti della P-gp

Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la  $C_{max}$  di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte. L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

#### Furosemide

Quando aliskiren è stato somministrato contemporaneamente a furosemide, l'AUC e la  $C_{max}$  della furosemide si sono ridotte rispettivamente del 28% e del 49%. Si raccomanda pertanto di controllare gli effetti quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide per evitarne un possibile sottoutilizzo in situazioni cliniche di sovraccarico di volume.

#### Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS)

Come con altre sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di aliskiren con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

#### Potassio e diuretici risparmiatori di potassio

In base all'esperienza di utilizzo di altre sostanze che influenzano il sistema renina-angiotensina, l'uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altre sostanze che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad esempio eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo.

#### Succo di pompelmo

Per la mancanza di dati non è possibile escludere una potenziale interazione tra il succo di pompelmo e aliskiren. Non si deve assumere succo di pompelmo insieme con Enviage.

#### Warfarin

L'effetto di Enviage sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

#### Assunzione di cibo

E' stato dimostrato che pasti ad alto contenuto lipidico riducono sostanzialmente l'assorbimento di Enviage.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Enviage non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul RAS sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale. Come per ogni medicinale

che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina, Enviage non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza o in donne che pianificano una gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). I medici che prescrivono sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina devono avvisare le donne in età fertile sui rischi potenziali di queste sostanze durante la gravidanza. Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Enviage deve essere di conseguenza interrotto.

#### Allattamento

Non è noto se aliskiren venga escreto nel latte umano. Nel ratto è stato osservato che Enviage viene escreto nel latte. L'uso non è pertanto raccomandato nelle donne che allattano.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve tuttavia considerare che con qualunque terapia antiipertensiva possono occasionalmente verificarsi capogiri o stanchezza. L'effetto di Enviage sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari è trascurabile.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La sicurezza di Enviage è stata valutata in più di 7.800 pazienti, compresi oltre 2.300 pazienti trattati per oltre 6 mesi e più di 1.200 pazienti trattati per oltre 1 anno. L'incidenza di reazioni avverse non è stata associata con il sesso, l'età, l'indice di massa corporea, la razza o l'etnia. Il trattamento con Enviage ha determinato un'incidenza complessiva di reazioni avverse simile al placebo con dosaggi fino a 300 mg. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria ed hanno richiesto solo raramente la sospensione della terapia. La più comune reazione avversa al medicinale è la diarrea.

L'incidenza della tosse è risultata simile nei pazienti trattati con placebo (0,6%) ed Enviage (0,9%).

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono state classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente ed utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ), compresi casi isolati. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1

<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune:	Diarrea
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune:	Rash
Raro:	Angioedema

Durante il trattamento con Enviage si è verificato angioedema. Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema si è verificato raramente durante il trattamento con Enviage, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o idroclorotiazide. Sono stati riportati casi di angioedema anche nell'esperienza post-marketing (frequenza non nota). Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione allergica (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

#### Risultati degli esami di laboratorio

Negli studi clinici controllati, variazioni clinicamente rilevanti dei normali parametri di laboratorio sono risultate associate alla somministrazione di Enviage con frequenza non comune. Negli studi

clinici su pazienti ipertesi Enviage non ha avuto effetti clinicamente importanti sul colesterolo totale, sul colesterolo HDL (HDL-C), sui trigliceridi a digiuno, sulla glicemia a digiuno o sull'acido urico.

*Emoglobina ed ematocrito:* sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altre sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina, come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina.

*Potassio sierico:* nei pazienti con ipertensione essenziale trattati con Enviage da solo gli aumenti del potassio sierico sono stati trascurabili e poco frequenti (0,9% rispetto a 0,6% con placebo). Tuttavia, in uno studio in cui Enviage è stato usato in associazione con un ACEI in una popolazione diabetica, gli aumenti del potassio sierico sono risultati più frequenti (5,5%). Come con qualsiasi sostanza che agisce sul sistema renina-angiotensina, nei pazienti con diabete mellito, nefropatia o insufficienza cardiaca è pertanto indicato il controllo routinario degli elettroliti e della funzionalità renale.

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sono disponibili dati limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. La manifestazione più probabile di un sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren. Nel caso si verifici ipotensione sintomatica, si deve iniziare un trattamento di supporto.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della renina, codice ATC: C09XA02

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il sistema renina-angiotensina (RAS) nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri agenti che inibiscono il RAS (ACEI e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri agenti antipertensivi. Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

#### Ipertensione

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di Enviage a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. Enviage è stato studiato in 1.864 pazienti di età pari o superiore a 65 anni e in 426 pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Gli studi effettuati con Enviage in monoterapia hanno dimostrato una riduzione pressoria confrontabile con quella di altre classi di agenti antipertensivi, ACEI e ARB compresi. Confrontato con un diuretico

(idrocortiazide), dopo 12 settimane di trattamento, Enviage 300 mg ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 17,0/12,3 mmHg, rispetto alla riduzione di 14,4/10,5 mmHg che si ha con idrocortiazide 25 mg. Nei pazienti diabetici ipertesi, la monoterapia con Enviage è risultata sicura ed efficace.

Sono disponibili studi sulla terapia di associazione di Enviage con il diuretico idrocortiazide, l'ACEI ramipril, il calcio-antagonista amlodipina, l'antagonista recettoriale dell'angiotensina valsartan e il beta-bloccante atenololo. Queste associazioni sono risultate ben tollerate. Enviage ha indotto un effetto di riduzione pressoria additivo quando associato a idrocortiazide e ramipril. Nei pazienti che non hanno risposto adeguatamente al dosaggio di 5 mg del calcio-antagonista amlodipina, l'aggiunta di 150 mg di Enviage ha prodotto una riduzione pressoria simile a quella ottenuta aumentando la dose di amlodipina a 10 mg, ma ha causato una minore incidenza di edema (2,1% con aliskiren 150 mg/amlodipina 5 mg vs. 11,2% con amlodipina 10 mg). Enviage in associazione con l'antagonista recettoriale dell'angiotensina valsartan ha mostrato un effetto antiipertensivo additivo nello studio specificamente disegnato per investigare l'effetto della terapia di associazione.

Nei pazienti ipertesi obesi che non hanno risposto adeguatamente a idrocortiazide 25 mg, la terapia di associazione con Enviage 300 mg ha prodotto una riduzione pressoria additiva, confrontabile con la terapia di associazione con irbesartan 300 mg o amlodipina 10 mg. Nei pazienti diabetici ipertesi, Enviage ha prodotto riduzioni pressorie additive se associato a ramipril, mentre l'associazione di Enviage e ramipril ha causato una minore incidenza di tosse (1,8%) rispetto a ramipril (4,7%).

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. In pazienti con ipertensione non complicata trattati con Enviage in monoterapia è stata osservata non comunemente (0,1%) un'eccessiva ipotensione. Anche in corso di terapia di associazione con altri agenti antipertensivi il riscontro di ipotensione è risultato non comune (< 1%). Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 3 mesi su 302 pazienti con insufficienza cardiaca stabile di grado lieve, tutti quelli che erano in trattamento con la terapia standard per l'insufficienza cardiaca stabile avevano ben tollerato l'aggiunta di Enviage 150 mg. I livelli di peptide natriuretico di tipo B (BNP) erano risultati ridotti del 25% nel braccio di trattamento Enviage rispetto al placebo. Non è noto comunque il significato clinico di questa riduzione.

In uno studio della durata di 6 mesi su 599 pazienti con ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2 e nefropatia, in tutti quelli in trattamento con losartan 100 mg e con terapia antipertensiva ottimale di fondo, l'aggiunta di Enviage 300 mg ha portato ad una riduzione del 20% rispetto al placebo nel rapporto urinario albumina:creatinina (UACR), cioè da 58 mg/mmol a 46 mg/mmol. La proporzione di pazienti che aveva avuto una riduzione di almeno il 50% dell'UACR alla fine dello studio rispetto al basale è risultata rispettivamente del 24,7% e del 12,5% per Enviage e per il placebo. Non è stabilita la rilevanza clinica di una riduzione dell'UACR in assenza di un effetto sulla pressione. Enviage non ha avuto influenza sulla concentrazione sierica della creatinina ma è stato associato ad un incremento della frequenza (4,2% vs 1,9% per il placebo) di concentrazione sierica del potassio  $\geq 6,0$  mmol/l, anche se ciò non è risultato statisticamente significativo.

Effetti benefici di Enviage sulla mortalità e la morbilità cardiovascolari e sul danno d'organo bersaglio non sono attualmente noti.

#### Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso trattamento attivo, utilizzando elettrocardiografia standard e Holter, non è stato riportato alcun effetto sull'intervallo QT.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la  $C_{max}$  dell'85% e l'AUC del 70%. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

### Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di Aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

### Metabolismo ed eliminazione

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (78%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

### Linearità/non-linearità

L'esposizione ad aliskiren aumenta più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della  $C_{max}$ . Allo stato stazionario la non-linearità può essere più pronunciata. I meccanismi responsabili della deviazione dalla linearità non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

### Caratteristiche dei pazienti

Aliskiren, somministrato una volta al giorno, è un efficace trattamento antipertensivo nei pazienti adulti, indipendentemente da genere, età, indice di massa corporea ed etnia.

L'AUC è maggiore del 50% nei soggetti anziani (> 65 anni) rispetto ai giovani. Sesso, peso ed etnia non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di aliskiren.

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. In seguito a somministrazione di una singola dose, l'AUC e la  $C_{max}$  relative di aliskiren allo stato stazionario in soggetti con compromissione della funzionalità renale sono risultate variabili da 0,8 a 2 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani. Le variazioni osservate non sono comunque correlate alla gravità dell'insufficienza renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Enviage nei pazienti con insufficienza renale da moderata a severa, tuttavia si deve procedere con cautela nei pazienti con compromissione severa della funzionalità renale.

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata significativamente modificata nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa. Di conseguenza, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Enviage nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a severa.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il potenziale carcinogeno è stato valutato in uno studio di 2 anni nel ratto ed in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Non è stato riscontrato alcun potenziale carcinogeno. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1.500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Sebbene aliskiren abbia un noto potenziale irritante, i margini di sicurezza ottenuti nell'uomo alla dose di 300 mg nel corso di uno studio su volontari sani sono stati considerati

appropriati per valori di 9-11 volte in base alle concentrazioni fecali o di 6 volte in base alle concentrazioni mucosali in confronto alla dose di 250 mg/kg/die nello studio di carcinogenesi nel ratto.

Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi effetto mutageno negli studi di mutagenesi *in vitro* e *in vivo*. Nelle prove sono inclusi tests *in vitro* su cellule di batteri e di mammiferi e valutazioni *in vivo* sul ratto.

Studi di tossicità riproduttiva con aliskiren non hanno fornito alcuna evidenza di tossicità embriofetale o teratogenicità a dosi fino a 600 mg/kg/die nel ratto o 100 mg/kg/die nel coniglio. A dosi fino a 250 mg/kg/die nel ratto, la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale non sono stati influenzati. Le dosi nel ratto e nel coniglio determinano un'esposizione sistemica rispettivamente da 1 a 4 e 5 volte superiore a quella ottenuta con la massima dose raccomandata nell'uomo (300 mg).

Studi di *Safety Pharmacology* non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Crospovidone  
Magnesio stearato  
Cellulosa microcristallina  
Povidone  
Silice colloidale anidra  
Ipromellosa  
Macrogol  
Talco  
Ferro ossido nero (E 172)  
Ferro ossido rosso (E 172)  
Titanio diossido (E 171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PA/Alu/PVC.

Confezioni contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 compresse.

Le confezioni contenenti 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) o 280 (20x14) compresse sono confezioni multiple.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/406/011-020

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

22.08.2007

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO II**

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

*Sistema di farmacovigilanza*

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 8.0 presentata nel Modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

*Piano di gestione del rischio*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione del 30 maggio 2007 del piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*) incluso nel modulo 1.8.2. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato

- Quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore.
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- Su richiesta dell'EMEA.

**ALLEGATO III**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

**A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enviage 150 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

7 compresse rivestite con film  
14 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
50 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/406/001	7 compresse rivestite con film
EU/1/07/406/002	14 compresse rivestite con film
EU/1/07/406/003	28 compresse rivestite con film
EU/1/07/406/004	30 compresse rivestite con film
EU/1/07/406/005	50 compresse rivestite con film
EU/1/07/406/006	56 compresse rivestite con film
EU/1/07/406/008	90 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Enviage 150 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**  
**BLISTER (CALENDARIO)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enviage 150 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enviage 150 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film  
Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.  
28 compresse rivestite con film  
Componente di una confezione multipla comprendente 3 scatole, contenenti ciascuna 28 compresse.  
49 compresse rivestite con film  
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/406/007	84 compresse rivestite con film (3x28)
EU/1/07/406/009	98 compresse rivestite con film (2x49)
EU/1/07/406/010	280 compresse rivestite con film (20x14)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Enviage 150 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enviage 150 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

84 compresse rivestite con film  
Confezione multipla comprendente 3 scatole, contenenti ciascuna 28 compresse.  
98 compresse rivestite con film  
Confezione multipla da 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.  
280 compresse rivestite con film  
Confezione multipla da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/406/007	84 compresse rivestite con film (3x28)
EU/1/07/406/009	98 compresse rivestite con film (2x49)
EU/1/07/406/010	280 compresse rivestite con film (20x14)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Enviage 150 mg

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enviage 300 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

7 compresse rivestite con film  
14 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
50 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/406/011	7 compresse rivestite con film
EU/1/07/406/012	14 compresse rivestite con film
EU/1/07/406/013	28 compresse rivestite con film
EU/1/07/406/014	30 compresse rivestite con film
EU/1/07/406/015	50 compresse rivestite con film
EU/1/07/406/016	56 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Enviage 300 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**  
**BLISTER (CALENDARIO)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enviage 300 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enviage 300 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film  
Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.  
28 compresse rivestite con film  
Componente di una confezione multipla comprendente 3 scatole, contenenti ciascuna 28 compresse.  
30 compresse rivestite con film  
Componente di una confezione multipla comprendente 3 scatole, contenenti ciascuna 30 compresse.  
49 compresse rivestite con film  
Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Enviage 300 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enviage 300 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

84 compresse rivestite con film  
Confezione multipla comprendente 3 scatole, contenenti ciascuna 28 compresse.  
90 compresse rivestite con film  
Confezione multipla da 3 scatole, contenenti ciascuna 30 compresse.  
98 compresse rivestite con film  
Confezione multipla da 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.  
280 compresse rivestite con film  
Confezione multipla da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Enviage 300 mg

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Enviage 150 mg compresse rivestite con film Aliskiren

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Enviage e a che cosa serve
2. Prima di prendere Enviage
3. Come prendere Enviage
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enviage
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'È ENVIAGE E A CHE COSA SERVE**

Enviage appartiene ad una nuova classe di medicinali chiamati inibitori della renina. Enviage aiuta a ridurre la pressione del sangue elevata. Gli inibitori della renina riducono la quantità di angiotensina II prodotta dall'organismo. L'angiotensina II provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione. La riduzione della quantità di angiotensina II consente ai vasi sanguigni di rilassarsi, con riduzione della pressione arteriosa.

Una pressione arteriosa elevata aumenta il carico di lavoro del cuore e delle arterie. Se questa condizione continua per molto tempo, può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può causare ictus, insufficienza cardiaca, attacco cardiaco o insufficienza renale. La riduzione della pressione arteriosa a livelli normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.

#### **2. PRIMA DI PRENDERE ENVIAGE**

##### **Non prenda Enviage**

- se è allergico (ipersensibile) ad aliskiren o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Enviage. Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico.
- se ha già manifestato angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua) quando prendeva aliskiren.
- durante gli ultimi 6 mesi di gravidanza o se sta allattando, vedere il paragrafo Gravidanza e allattamento.
- se sta prendendo ciclosporina (un medicinale utilizzato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica) o verapamil (un medicinale utilizzato per ridurre la pressione del sangue, per correggere il ritmo cardiaco o per trattare l'angina pectoris) o chinidina (un medicinale utilizzato per correggere il ritmo cardiaco).

### **Faccia particolare attenzione con Enviage**

- se sta prendendo un diuretico (un tipo di medicinale che aumenta la quantità di urina prodotta).
- se ha una alterazione della funzione dei reni.
- se manifesta angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua).

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico prima di prendere Enviage.

Non è raccomandato l'uso di Enviage in bambini e adolescenti.

Non ci sono particolari raccomandazioni sulla dose per pazienti con età di 65 anni o superiore.

### **Assunzione di Enviage con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali può essere necessario che il medico modifichi la dose e/o prenda altre precauzioni:

- medicinali che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono i diuretici risparmiatori di potassio e gli integratori di potassio.
- furosemide, un medicinale che appartiene alla classe dei diuretici, usato per aumentare la quantità di urina prodotta.
- ketoconazolo, un medicinale usato per trattare infezioni da funghi.
- alcuni tipi di antidolorifici noti come farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

### **Assunzione di Enviage con cibi e bevande**

Deve prendere Enviage con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere Enviage insieme con succo di pompelmo.

### **Gravidanza e allattamento**

Non prenda Enviage se è in stato di gravidanza. E' importante consultare immediatamente il medico se pensa di essere incinta o se sta pianificando una gravidanza. Se sta assumendo Enviage non deve allattare.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Può avvertire sensazione di capogiro e ciò può influenzare la sua capacità di concentrazione. Prima di guidare un veicolo, utilizzare macchinari o svolgere altre attività che richiedono concentrazione, è bene che lei conosca la sua reazione agli effetti di Enviage.

## **3. COME PRENDERE ENVIAGE**

Prenda sempre Enviage seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni abbastanza normali. Per ottenere i migliori risultati e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal suo medico. Mantenga i suoi appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Normalmente il dosaggio iniziale è una compressa da 150 mg una volta al giorno.

In base alla sua risposta al trattamento il medico potrà prescriverle una dose superiore, pari a una compressa da 300 mg una volta al giorno. Il medico può prescrivere Enviage insieme ad altri medicinali usati per trattare la pressione del sangue elevata.

### **Modo di somministrazione**

Si raccomanda di assumere le compresse con un po' d'acqua. Deve prendere Enviage con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere Enviage insieme con succo di pompelmo.

### **Se prende più Enviage di quanto deve**

Se ha inavvertitamente preso troppe compresse di Enviage, contatti immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

### **Se dimentica di prendere Enviage**

Se dimentica di prendere una dose di Enviage, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Tuttavia, se è quasi l'ora della sua dose successiva, può semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Enviage può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Comuni (riguardano meno di 1 paziente su 10): diarrea.

Non comuni (riguardano meno di 1 paziente su 100): reazioni cutanee.

Raro (riguardano meno di 1 paziente su 1.000): angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire, o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): problemi renali.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

## **5. COME CONSERVARE ENVIAGE**

Tenere Enviage fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Enviage dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Enviage**

- Il principio attivo è aliskiren (come emifumarato) 150 mg.
- Gli eccipienti sono crosprovidone, ipromellosa, magnesio stearato, macrogol, cellulosa microcristallina, povidone, silice colloidale anidra, talco, titanio diossido (E 171), ferro ossido nero (E 172), ferro ossido rosso (E 172).

### **Descrizione dell'aspetto di Enviage e contenuto della confezione**

Enviage 150 mg compresse rivestite con film sono compresse rosa chiaro, biconvesse, rotonde, con impresse le lettere "IL" su un lato e "NVR" sull'altro.

Enviage è disponibile in confezioni contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 compresse. Le confezioni contenenti 84 (3x28), 98 (2x49) o 280 (20x14) compresse sono confezioni mutiple. Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo paese.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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 Λτδ  
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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Medicinale non più autorizzato

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Enviage 300 mg compresse rivestite con film Aliskiren

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Enviage e a che cosa serve
2. Prima di prendere Enviage
3. Come prendere Enviage
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enviage
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'È ENVIAGE E A CHE COSA SERVE**

Enviage appartiene ad una nuova classe di medicinali chiamati inibitori della renina. Enviage aiuta a ridurre la pressione del sangue elevata. Gli inibitori della renina riducono la quantità di angiotensina II prodotta dall'organismo. L'angiotensina II provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione. La riduzione della quantità di angiotensina II consente ai vasi sanguigni di rilassarsi, con riduzione della pressione arteriosa.

Una pressione arteriosa elevata aumenta il carico di lavoro del cuore e delle arterie. Se questa condizione continua per molto tempo, può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può causare ictus, insufficienza cardiaca, attacco cardiaco o insufficienza renale. La riduzione della pressione arteriosa a livelli normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.

#### **2. PRIMA DI PRENDERE ENVIAGE**

##### **Non prenda Enviage**

- se è allergico (ipersensibile) ad aliskiren o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Enviage. Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico.
- se ha già manifestato angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua) quando prendeva aliskiren.
- durante gli ultimi 6 mesi di gravidanza o se sta allattando, vedere il paragrafo Gravidanza e allattamento.
- se sta prendendo ciclosporina (un medicinale utilizzato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica) o verapamil (un medicinale utilizzato per ridurre la pressione del sangue, per correggere il ritmo cardiaco o per trattare l'angina pectoris) o chinidina (un medicinale utilizzato per correggere il ritmo cardiaco).

### **Faccia particolare attenzione con Enviage**

- se sta prendendo un diuretico (un tipo di medicinale che aumenta la quantità di urina prodotta).
- se ha una alterazione della funzione dei reni.
- se manifesta angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua).

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico prima di prendere Enviage.

Non è raccomandato l'uso di Enviage in bambini e adolescenti.

Non ci sono particolari raccomandazioni sulla dose per pazienti con età di 65 anni o superiore.

### **Assunzione di Enviage con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali può essere necessario che il medico modifichi la dose e/o prenda altre precauzioni:

- medicinali che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono i diuretici risparmiatori di potassio e gli integratori di potassio.
- furosemide, un medicinale che appartiene alla classe dei diuretici, usato per aumentare la quantità di urina prodotta.
- ketoconazolo, un medicinale usato per trattare infezioni da funghi.
- alcuni tipi di antidolorifici noti come farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

### **Assunzione di Enviage con cibi e bevande**

Deve prendere Enviage con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere Enviage insieme con succo di pompelmo.

### **Gravidanza e allattamento**

Non prenda Enviage se è in stato di gravidanza. E' importante consultare immediatamente il medico se pensa di essere incinta o se sta pianificando una gravidanza. Se sta assumendo Enviage non deve allattare.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Può avvertire sensazione di capogiro e ciò può influenzare la sua capacità di concentrazione. Prima di guidare un veicolo, utilizzare macchinari o svolgere altre attività che richiedono concentrazione, è bene che lei conosca la sua reazione agli effetti di Enviage.

## **3. COME PRENDERE ENVIAGE**

Prenda sempre Enviage seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni abbastanza normali. Per ottenere i migliori risultati e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal suo medico. Mantenga i suoi appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Normalmente il dosaggio iniziale è una compressa da 150 mg una volta al giorno.

In base alla sua risposta al trattamento il medico potrà prescriverle una dose superiore, pari a una compressa da 300 mg una volta al giorno. Il medico può prescrivere Enviage insieme ad altri medicinali usati per trattare la pressione del sangue elevata.

### **Modo di somministrazione**

Si raccomanda di assumere le compresse con un po' d'acqua. Deve prendere Enviage con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Non deve prendere Enviage insieme con succo di pompelmo.

### **Se prende più Enviage di quanto deve**

Se ha inavvertitamente preso troppe compresse di Enviage, contatti immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

### **Se dimentica di prendere Enviage**

Se dimentica di prendere una dose di Enviage, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Tuttavia, se è quasi l'ora della sua dose successiva, può semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Enviage può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Comuni (riguardano meno di 1 paziente su 10): diarrea.

Non comuni (riguardano meno di 1 paziente su 100): reazioni cutanee.

Raro (riguardano meno di 1 paziente su 1.000): angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire, o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): problemi renali.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

## **5. COME CONSERVARE ENVIAGE**

Tenere Enviage fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Enviage dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Enviage**

- Il principio attivo è aliskiren (come emifumarato) 300 mg.
- Gli eccipienti sono crosprovidone, ipromellosa, magnesio stearato, macrogol, cellulosa microcristallina, povidone, silice colloidale anidra, talco, titanio diossido (E 171), ferro ossido nero (E 172), ferro ossido rosso (E 172).

### **Descrizione dell'aspetto di Enviage e contenuto della confezione**

Enviage 300 mg compresse rivestite con film sono compresse rosso chiaro, biconvesse, ovaloidi, con impresse le lettere "IU" su un lato e "NVR" sull'altro.

Enviage è disponibile in confezioni contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 compresse. Le confezioni contenenti 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) o 280 (20x14) compresse sono confezioni multiple. Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo paese.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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 Λτδ  
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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Medicinale non più autorizzato