

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enviage 150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Šviesiai rožinės spalvos, abipus išgaubta, apvali tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „IL“, o kitoje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminei hipertenzijai gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rekomenduojama Enviage dozė yra 150 mg vieną kartą per parą. Jei kraujospūdis sumažėja nepakankamai, dozę galima padidinti iki 300 mg vieną kartą per parą.

Pradėjus gydyti 150 mg doze vieną kartą per parą, stipriausias antihipertenzinis poveikis pasireiškia per dvi savaites (85 – 90 % atvejų).

Enviage gali būti skiriamas vienas arba kartu su kitais vaistais nuo hipertenzijos (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Enviage reikia vartoti nedaug pavalgys, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Greipfrutų sultis negalima vartoti kartu su Enviage.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų)

Senyviems pacientams pradinės dozės koreguoti nereikia.

Vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų)

Vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, Enviage vartoti nerekomenduojama, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Anksčiau pasireiškusi angioneurozinė edema vartojant aliskireną.

Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).

Kartu vartoti aliskireno su ciklosporinu, labai stipriu P-glikoproteino inhibitoriumi ir kitais stipriais P-glikoproteino inhibitoriais (kvinidinu, verapamiliu), negalima (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientams, kartu su aliskirenu vartojantiems kitų renino ir angiotenzino sistemą (RAS) slopinančių vaistinių preparatų, ir (arba) pacientams, kurių sutrikusi inkstų veikla ir (arba) serga cukriniu diabetu, didėja hiperkalemijos pasireiškimo pavojus.

Aliskireno reikėtų atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra sunkus stazinis širdies nepakankamumas (III-IV funkcinės klasės pagal *NYHA* (Niujorko širdies asociacijos) klasifikaciją).

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Enviage reikia nutraukti.

Angioneurozinė edema

Aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, gydomiems pacientams pastebėti angioneurozinės edemos atvejai. Jei pasireiškia angioneurozinė edema, Enviage vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklą, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, užtikrinančias paciento kvėpavimo takų praeinamumą.

Natrio ir (arba) skysčių trūkumas organizme

Pradėjus skirti Enviage pacientams, kurių organizme yra žymus skysčių ir (arba) druskų trūkumas (pvz., vartojantiems dideles diuretikų dozes), gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Prieš pradėdant skirti Enviage, būtina koreguoti šią būklę, arba gydyti labai atsargiai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinių tyrimų metu Enviage nebuvo tirtas hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (serumo kreatinino koncentracija $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 1,70 \text{ mg/dl}$ moterims ir $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 2,00 \text{ mg/dl}$ vyrams ir (arba) apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (GFR) $< 30 \text{ ml/min}$), atliekamos dializės, taip pat sirgusiems nefroziniu sindromu arba renovaskuline hipertenzija. Hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Enviage reikia skirti atsargiai, nes apie vaisto saugumą duomenų nepakanka.

Aliskireno, kaip ir kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių vaistinių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga arba inkstų liga. Vaistui esant rinkoje, aliskirenu gydomiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pastebėta ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atvejų. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Inkstų arterijos stenozė

Apie Enviage skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų funkcijos nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai

300 mg aliskireno skiriant kartu su 200 mg ketokonazolo, aliskireno AUC padidėjo 76 %, tačiau manoma, kad tokie P-gp inhibitoriai kaip ketokonazolas koncentraciją audiniuose didina daugiau negu koncentraciją kraujo plazmoje. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais tokiais kaip ketokonazolas (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kliniškai reikšmingos Enviage sąveikos su kitais dažniausiai hipertenzijai ar diabetui gydyti vartojamais vaistiniais preparatais nežinoma.

Klinikinių farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama sąveika su šiais preparatais: acenokumaroliu, atenololiu, celekoksibu, pioglitazonu, alopurinoliu, izosorbido-5-mononitratu, ramipriliu ir hidrochlorotiazidu. Sąveikos nenustatyta.

Aliskireną skiriant kartu su valsartanu ($\downarrow$ 28 %), metforminu ($\downarrow$ 28 %), amlodipinu ($\uparrow$ 29 %) arba cimetidinu ($\uparrow$ 19 %), Enviage $C_{\max}$ arba AUC pakito 20 – 30 %. Skiriant kartu su atorvastatinu, pastoviosios Enviage koncentracijos AUC ir $C_{\max}$ padidėjo 50 %. Kartu skiriamas Enviage reikšmingai neįtakoją atorvastatino, valsartano, metformino ar amlodipino farmakokinetikos. Todėl Enviage skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais, nei jų, nei aliskireno dozių koreguoti nereikia.

Enviage gali nežymiai mažinti digoksino biologinį prieinamumą.

Preliminariais duomenimis, irbesartanas gali mažinti Enviage AUC ir $C_{\max}$.

Eksperimentiniais tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad P-glikoproteinas (P-gp) yra svarbiausias Enviage biologinį prieinamumą lemiantis veiksnys. Todėl P-gp induktoriai (jonažolė, rifampicinas) gali mažinti biologinį Enviage prieinamumą.

Su CYP450 susijusi vaistų sąveika

Aliskirenas neslopina CYP450 izofermentų (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A). Aliskirenas CYP3A4 neindukuoja. Todėl aliskirenas neturėtų įtakoti medžiagų, kurios slopina ar indukuoja šiuos fermentus arba yra šių fermentų metabolizuojamos, sisteminės ekspozicijos. Tik labai mažas aliskireno kiekis metabolizuojamas citochromo P450 fermentų, todėl vaistų sąveikos dėl CYP450 izofermentų slopinimo ar indukcijos neturėtų pasireikšti. Tačiau CYP3A4 inhibitoriai dažnai slopina ir P-gp. Todėl aliskireno skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriais, kurie slopina ir P-gp, gali padidėti aliskireno ekspozicija (žr. toliau skyrių „Su P-glikoproteinu susijusi vaistų sąveika“).

Su P-glikoproteinu susijusi vaistų sąveika

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose. Todėl P-gp induktoriai (jonažolės preparatai, rifampicinas) gali mažinti biologinį Enviage prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios vaistų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

P-gp substratai arba silpni inhibitoriai

Reikšmingos sąveikos su atenololiu, digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pastoviai aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir $C_{\max}$ padidėjo 50 %.

Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai

Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg), aliskireno koncentracija kraujo plazmoje (AUC ir $C_{\max}$) padidėjo 80 %. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su

tulžimi. Skiriant kartu su ketokonazolu, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t.y. dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Vis dėlto manoma, kad P-gp inhibitoriai padidina koncentraciją audiniuose daugiau negu kraujo plazmoje. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (itrakonazolu, klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amjodaronu).

Stiprūs P-gp inhibitoriai

Vaistų vienkartinį dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) C_{max} maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Todėl, aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Furozemidas

Aliskireno paskyrus kartu su furozemidu, pastarojo AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 28 % ir 49 %. Todėl pradedant skirti furozemidą ar keičiant jo dozę, rekomenduojama stebėti jo poveikį, kad būtų išvengta galimo nepakankamo diurezinio poveikio, kai yra skysčių pertekliaus organizme būklės.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)

NVNU gali mažinti aliskireno, kaip ir kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių vaistinių preparatų, antihipertenzinį poveikį. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviems asmenims), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo pasireiškimą (pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl aliskireno kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams.

Kalio preparatai ir kalį organizme sulaikantys diuretikai

Remiantis kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių preparatų vartojimo patirtimi, aliskireno skiriant kartu su kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kalium ar kitais preparatais, kurie gali didinti kalio kiekį serume (pvz., heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie vaistinių preparatų deriniai būtini, juos reikia skirti atsargiai.

Greipfrutų sultys

Kadangi nėra duomenų, galima greipfrutų sulčių ir aliskireno tarpusavio sąveika. Greipfrutų sultis negalima vartoti kartu su Enviage.

Varfarinas

Enviage poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

Vartojimas su maistu

Daug riebalų turintis maistas ženkliai sumažina Enviage absorbciją.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio Enviage poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai RAS veikiančių preparatų vartojimas nėštumo metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Kaip ir bet kurių kitų tiesiogiai RAS veikiančių preparatų, Enviage negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą arba ketinančioms pastoti moterims, o antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Bet kurių RAS veikiančių preparatų skiriantis gydytojas turi įspėti vaisingas moteris apie galimą šių preparatų pavojų nėštumo metu. Jei vartodama Enviage moteris pastoja, atitinkamai vaisto vartojimą reikia nutraukti.

Žindymo laikotarpis

Ar aliskireno išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Enviage išsiskiria į žiurkių pieną, todėl moterims žindymo laikotarpiu Enviage vartoti nerekomenduojama.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant vaistus nuo hipertenzijos retkarčiais gali pasireikšti galvos svaigimas ar nuovargio jausmas. Enviage gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nežymiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Enviage saugumas buvo ištirtas vaisto skiriant daugiau kaip 7 800 pacientų (daugiau kaip 2 300 iš jų buvo gydomi virš 6 mėnesių, o daugiau kaip 1 200 – virš 1 metų). Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis nebuvo susijęs lytimi, amžiumi, kūno masės indeksu, rase ar etnine grupe. Skiriant iki 300 mg Enviage dozę, bendras nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip placebo grupėje. Nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo lengvos ir praeinančios; tik retkarčiais dėl jų prireikė nutraukti gydymą. Dažniausia nepageidaujama reakcija yra viduriavimas.

Enviage gydytiems pacientams kosulio dažnis buvo panašus kaip placebo grupėje (atitinkamai 0,9 % ir 0,6 %).

Nepageidaujami poveikiai 1 lentelėje išvardyti pagal jų pasireiškimo dažnį, pradedant nuo pačių dažniausių ir naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$), taip pat pavieniai atvejai. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė

Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni:	viduriavimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni:	bėrimas.
Reti:	angioneurozinė edema.

Skiriant Enviage pasireiškė angioedemos atvejų. Kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, Enviage vartojusiems pacientams angioedema pasireiškė retai ir jos pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar hidrochlorotiazidą vartojusių pacientų. Apie angioneurozinės edemos atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistui patekus į rinką (jų dažnis nežinomas). Pasireiškus bet kokiems įtariamos alerginės reakcijos simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui), pacientui reikia nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant Enviage įprastinių laboratorinių tyrimų rezultatai kliniškai reikšmingai pakito retai. Klinikinių tyrimų su hipertenzija sergančiais pacientais duomenimis, Enviage kliniškai reikšmingai neįtakėjo bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL), trigliceridų ir gliukozės nevalgius bei šlapimo rūgšties tyrimų rezultatų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Skiriant Enviage stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procentų). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, pvz., angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (AKFI) ir angiotenzino receptorių antagonistų.

Kalio koncentracija serume. Vien Enviage gydomiems pirmine hipertenzija sergantiems pacientams kalio koncentracija serume padidėjo nedaug ir nedažnai (0,9 %, palyginus su 0,6 % placebo grupėje).

Tačiau vieno klinikinio tyrimo duomenimis, kai Enviage buvo skiriamas kartu su AKFI cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kalio koncentracija serume buvo padidėjusi dažniau (5,5 %). Todėl cukriniu diabetu, inkstų liga ar širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, kaip ir bet kurių kitų RAS veikiančių preparatų, reikia reguliariai stebėti elektrolitų koncentraciją kraujyje ir inkstų veiklą.

Vaistui esant rinkoje, gauta pranešimų apie rizikos grupių pacientų inkstų veiklos sutrikimo ir ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Apie perdozavimo atvejus žmonėms duomenų nedaug. Labiausia tikėtina, kad perdozavus dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireišk hipotenzija. Jei pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino inhibitoriai, ATC kodas – C09XA02

Aliskirenas yra geriamasis, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno vartimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kiekį. Tuo tarpu kai kiti RAS slopinantys preparatai (AKFI ir angiotenzino II receptorių antagonistai (ARA)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50 – 80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais preparatais nuo hipertenzijos. Skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Hipertenzija

Enviage 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaikė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksti ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85 – 90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės. Enviage buvo ištirtas, jo skiriant 1 864 65 metų ir vyresniems pacientams bei 426 75 metų ir vyresniems pacientams.

Enviage monoterapijos klinikinių tyrimų duomenimis, kraujospūdį mažinantis poveikis yra panašus kaip ir kitų grupių vaistų nuo hipertenzijos, tarp jų ir AKFI bei ARA. 12 savaičių skiriant 300 mg Enviage dozę, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 17,0/12,3 mmHg, o skiriant 25 mg diuretikų hidrochlorotiazido (HCTZ) dozę – atitinkamai 14,4/10,5 mmHg. Monoterapija Enviage buvo saugus ir veiksmingas gydymo būdas cukriniu diabetu ir kartu hipertenzija sergantiems pacientams.

Buvo atlikti vaistų derinių tyrimai Enviage skiriant kartu su HCTZ, AKFI ramipriliu, kalcio kanalų blokatoriumi amlodipinu, ARA valsartanu bei betablokatoriumi atenololiu. Šie deriniai buvo gerai toleruojami. Enviage pasižymėjo papildomu kraujospūdį mažinančiu poveikiu, kai jo skirta kartu su HCTZ ar ramipriliu. Pacientams, kuriems nepakako 5 mg kalcio kanalų blokatoriaus amlodipino dozės, pridėjus 150 mg Enviage dozę, pasireiškė panašus kraujospūdį mažinantis poveikis, kaip ir padidinus amlodipino dozę iki 10 mg, tačiau pirmuoju atveju buvo mažesnis edemų pasireiškimo

dažnis (2,1 % aliskireno 150 mg ir amlodipino 5 mg grupėje, palyginus su 11,2 % amlodipino 10 mg grupe). Vaistų derinių efektyvumo tyrimas parodė, kad Enviage kartu su ARA (angiotenzino receptorių antagonistu) valsartanu pasižymi papildomu kraujospūdį mažinančiu poveikiu.

Nutukusiems hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems nepakako 25 mg HCTZ dozės, papildomai paskyrus 300 mg Enviage, pasireiškė panašus papildomas kraujospūdį mažinantis poveikis, kaip ir papildomai paskyrus 300 mg irbesartano arba 10 mg amlodipino. Cukriniu diabetu ir hipertenzija sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi ramiprilu, paskyrus Enviage pasireiškė papildomas kraujospūdį mažinantis poveikis, tuo tarpu Enviage ir ramiprilio derinys kosulį sukėlė rečiau (1,8 %) nei gydant tik ramiprilu (4,7 %).

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu Enviage gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukėlė ir pulso dažnio nepaveikė. Vien Enviage gydant nekomplikuota hipertenzija sergančius pacientus, ryški hipotenzija pasireiškė nedažnai (0,1 %). Hipotenzija taip pat nedažnai pasireiškė (< 1 %) Enviage skiriant kartu su kitais vaistais nuo hipertenzijos. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaičių grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveiksmio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

3 mėnesių trukmės, 302 pacientų sirgusių stabiliu lengvu širdies nepakankamumu, gydytu įprastinėmis stabilaus širdies nepakankamumo gydymo priemonėmis, klinikinio tyrimo duomenimis, papildomas 150 mg Enviage dozės vartojimas buvo gerai toleruojamas. Enviage gydytų pacientų grupėje, lyginant su placebo grupe, B tipo natriuretinio peptido (BNP) koncentracija sumažėjo 25 %. Vis dėlto klinikinė sumažėjimo reikšmė nežinoma.

6 mėnesių trukmės klinikinio tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 599 pacientams, kurie sirgo hipertenzija, 2-ojo tipo cukriniu diabetu ir nefropatija bei kuriems taikytas tinkamas bazinis antihipertenzinis gydymas kartu su 100 mg losartano, pridėjus 300 mg Enviage dozę, buvo pasiektas 20 % šlapimo albumino ir kreatinino santykio (ŠAKS) sumažėjimas lyginant su placebo grupe, t.y. ŠAKS sumažėjo nuo 58 mg/mmol iki 46 mg/mmol. Pacientų, kuriems tyrimo pabaigoje ŠAKS sumažėjo bent 50 % nuo pradinio lygio, dalis Enviage ir placebo grupėse buvo, atitinkamai, 24,7 % ir 12,5 %. ŠAKS sumažėjimas neturi klinikinės svarbos kraujo spaudimui. Enviage neįtakėjo kreatinino koncentracijos serume, bet buvo susijęs su padidėjusiu kalio koncentracijos serume $\geq 6,0$ mmol/l dažniu (4,2 % vs 1,9 % placebo), nors šis skirtumas buvo statistiškai nepatikimas.

Apie galimą Enviage poveikį mirtinumui, sergamumui širdies bei kraujagyslių ligomis ir organų taikinių pažeidimams duomenų kol kas nėra.

Elektrofiziologiniai širdies tyrimai

Randomizuoto, dvigubai aklo, placebo ir aktyviojo preparato kontroliuoto klinikinio tyrimo metu naudojant įprastinę ir Holterio elektrokardiografiją, vaisto poveikio QT intervalui nepastebėta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1 - 3 valandų. Absoliutus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2 – 3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno $C_{\max}$ ir iki 70 % AUC. Pastovi koncentracija plazmoje, vaisto vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5 - 7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei vaisto koncentracija išgėrus vienkartinę dozę.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pastovi koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t.y. didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47 – 51 %); nuo vaisto koncentracijos tai nepriklauso.

Metabolizmas ir išsiskyrimas

Vidutinis pusinės vaisto eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (78 %). Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4. Maždaug 0,6 % išgertos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Linijinė ir nelinijinė priklausomybė

Vaisto ekspozicija didėja labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75–600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir C_{max} padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Pasiekus pastovią koncentraciją plazmoje, tokia nelinijinė priklausomybė gali būti dar ryškesnė. Nuokrypio nuo linijinės priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Pacientų savybės

Aliskirenas yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės indekso ar etninės grupės.

Senyviems (vyresniems kaip 65 metų) pacientams vaisto AUC 50 % didesnė nei jauniems asmenims. Pacientų lytis, kūno svoris ir etninė grupė kliniškai reikšmingos įtakos aliskireno farmakokinetikai neturi.

Aliskireno farmakokinetika ištirta pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų funkcijos nepakankamumas. Pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, paskyrus vienkartinę aliskireno dozę (kai nusistovėjusi pastovi jo koncentracija), santykinis vaisto AUC ir C_{max} svyravo tarp 0,8 ir 2 kartų, palyginus su šiais rodikliais sveikiems asmenims. Tačiau šie pokyčiai nekoreliavo su inkstų veiklos sutrikimo sunkumu. Pacientams, kuriems yra lengvas ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės Enviage dozės koreguoti nereikia, tačiau pacientams, kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas, vaistą reikia skirti atsargiai.

Pacientams, kuriems yra lengvas ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl šiems pacientams pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių 2 metų trukmės tyrimu su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimu su transgeninėmis pelėmis kancerogeninio vaisto poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejis žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistškai reikšmingi. Nors žinoma, kad aliskirenas pasižymi dirginamuoju poveikiu, tyrimo metu sveikiems savanoriams skiriant 300 mg vaisto dozę, ji buvo saugi ir atitiko 9 - 11 kartų mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija išmatose ir 6 kartus mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija gleivinėse, palyginus su 250 mg/kg per parą doze žiurkėms kancerogeninio poveikio tyrimo metu.

Ikiklinikinių *in vitro* ir *in vivo* tyrimais mutageninio aliskireno poveikio nenustatyta. Buvo atlikti *in vitro* tyrimai su bakterijų ir žinduolių ląstelėmis bei *in vivo* tyrimai žiurkėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis 600 mg/kg per parą aliskireno dozė žiurkėms ir 100 mg/kg per parą dozė triušiams specifinio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio neturi. Žiurkėms skiriant iki 250 mg/kg per parą dozę, toksinio poveikio vaikingumui, prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Vaisto skiriant žiurkėms ir triušiams, sisteminė vaisto ekspozicija buvo atitinkamai 1 – 4 ir 5 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms skiriant didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę.

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių veiklai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių

tyrimų duomenys atitinka žinomą vietinį dirginamąjį vaisto poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Krospovidonas
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Povidonas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Hipromeliozė
Makrogolis
Talkas
Geležies oksidas, juodasis (E 172)
Geležies oksidas, raudonasis (E 172)
Titano dioksidas (E 171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės.

Pakuotėje yra 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 arba 280 tablečių.

Pakuotėje yra 84 (3x28), 98 (2x49) arba 280 (20x14) tablečių. Pakuotės yra grupinės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĒJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/406/001-010

9. RINKODAROS TEISĒS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2007-08-22

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Zāles vairs nav reģistrētas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enviage 300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Šviesiai raudonos spalvos, abipus išgaubta, ovali tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „TU“, o kitoje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminiai hipertenzijai gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rekomenduojama Enviage dozė yra 150 mg vieną kartą per parą. Jei kraujospūdis sumažėja nepakankamai, dozė galima padidinti iki 300 mg vieną kartą per parą.

Pradėjus gydyti 150 mg doze vieną kartą per parą, stipriausias antihipertenzinis poveikis pasireiškia per dvi savaites (85 – 90 % atvejų).

Enviage gali būti skiriamas vienas arba kartu su kitais vaistais nuo hipertenzijos (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Enviage reikia vartoti nedaug pavalgys, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Greipfrutų sulčių negalima vartoti kartu su Enviage.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų)

Senyviems pacientams pradinės dozės koreguoti nereikia.

Vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų)

Vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, Enviage vartoti nerekomenduojama, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Anksčiau pasireiškusi angioneurozinė edema vartojant aliskireną.

Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).

Kartu vartoti aliskireno su ciklosporinu, labai stipriu P-glikoproteino inhibitoriumi ir kitais stipriais P-glikoproteino inhibitoriais (kvinidinu, verapamiliumi), negalima (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientams, kartu su aliskirenu vartojantiems kitų renino ir angiotenzino sistemą (RAS) slopinančių vaistinių preparatų, ir (arba) pacientams, kurių sutrikusi inkstų veikla ir (arba) serga cukriniu diabetu, didėja hiperkalemijos pasireiškimo pavojus.

Aliskireno reikėtų atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra sunkus stazinis širdies nepakankamumas (III-IV funkcinės klasės pagal *NYHA* (Niujorko širdies asociacijos) klasifikaciją).

Jei pasireiškia stiprus ir užsitęsęs viduriavimas, gydymą Enviage reikia nutraukti.

Angioneurozinė edema

Aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais, gydomiems pacientams pastebėti angioneurozinės edemos atvejai. Jei pasireiškia angioneurozinė edema, Enviage vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamą gydymą bei stebėti paciento būklę, kol angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai visiškai ir ilgam laikui išnyks. Kai angioneurozinė edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklas, reikia skirti adrenalino. Be to, reikia taikyti priemones, užtikrinančias paciento kvėpavimo takų praeinamumą.

Natrio ir (arba) skysčių trūkumas organizme

Pradėjus skirti Enviage pacientams, kurių organizme yra žymus skysčių ir (arba) druskų trūkumas (pvz., vartojantiems dideles diuretikų dozes), gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Prieš pradėdant skirti Enviage, būtina koreguoti šią būklę, arba gydyti labai atsargiai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinių tyrimų metu Enviage nebuvo tirtas hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (serumo kreatinino koncentracija $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 1,70 \text{ mg/dl}$ moterims ir $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 2,00 \text{ mg/dl}$ vyrams ir (arba) apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (GFR) $< 30 \text{ ml/min}$), atliekamos dializės, taip pat sirgusiems nefroziniu sindromu arba renovaskuline hipertenzija. Hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Enviage reikia skirti atsargiai, nes apie vaisto saugumą duomenų nepakanka.

Aliskireno, kaip ir kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių vaistinių preparatų, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimą galinčių sukelti būklių, tokių kaip hipovolemija (pvz., atsirandanti dėl kraujo netekimo, sunkaus ar ilgalaikio viduriavimo, ilgalaikio vėmimo ir kt.), širdies liga, kepenų liga arba inkstų liga. Vaistui esant rinkoje, aliskirenu gydomiems padidėjusios rizikos grupių pacientams pastebėta ūminio inkstų nepakankamumo, kuris nutraukus gydymą yra grįžtamas, atvejų. Tais atvejais, kai pasireiškia bet kokių inkstų nepakankamumo požymių, aliskireno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Inkstų arterijos stenozė

Apie Enviage skyrimą pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų, arba vienintelio inksto arterijos stenozė, kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenų nėra. Tačiau pacientus, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, gydant aliskirenu, kaip ir kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais

preparatais, yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą, pasireiškimo rizika. Todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei pasireiškia inkstų funkcijos nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai

300 mg aliskireno skiriant kartu su 200 mg ketokonazolo, aliskireno AUC padidėjo 76 %, tačiau manoma, kad tokie P-gp inhibitoriai kaip ketokonazolas koncentraciją audiniuose didina daugiau negu koncentraciją kraujo plazmoje. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais tokiais kaip ketokonazolas (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kliniškai reikšmingos Enviage sąveikos su kitais dažniausiai hipertenzijai ar diabetui gydyti vartojamais vaistiniais preparatais nežinoma.

Klinikinių farmakokinetikos tyrimų metu buvo tiriama sąveika su šiais preparatais: acenokumaroliu, atenololiu, celekoksibu, pioglitazonu, alopurinoliu, izosorbido-5-mononitratu, ramipriliu ir hidrochlorotiazidu. Sąveikos nenustatyta.

Aliskireną skiriant kartu su valsartanu (↓28 %), metforminu (↓28 %), amlodipinu (↑29 %) arba cimetidinu (↑19 %), Enviage C_{max} arba AUC pakito 20 – 30 %. Skiriant kartu su atorvastatinu, pastoviosios Enviage koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjo 50 %. Kartu skiriamas Enviage reikšmingai neįtakojo atorvastatino, valsartano, metformino ar amlodipino farmakokinetikos. Todėl Enviage skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais, nei jų, nei aliskireno dozių koreguoti nereikia.

Enviage gali nežymiai mažinti digoksino biologinį prieinamumą.

Preliminariais duomenimis, irbesartanas gali mažinti Enviage AUC ir C_{max} .

Eksperimentiniais tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad P-glikoproteinas (P-gp) yra svarbiausias Enviage biologinį prieinamumą lemiantis veiksnys. Todėl P-gp induktoriai (jonažolė, rifampicinas) gali mažinti biologinį Enviage prieinamumą.

Su CYP450 susijusi vaistų sąveika

Aliskirenas neslopina CYP450 izofermentų (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A). Aliskirenas CYP3A4 neindukuoja. Todėl aliskirenas neturėtų įtakoti medžiagų, kurios slopina ar indukuoja šiuos fermentus arba yra šių fermentų metabolizuojamos, sisteminės ekspozicijos. Tik labai mažas aliskireno kiekis metabolizuojamas citochromo P450 fermentų, todėl vaistų sąveikos dėl CYP450 izofermentų slopinimo ar indukcijos neturėtų pasireikšti. Tačiau CYP3A4 inhibitoriai dažnai slopina ir P-gp. Todėl aliskireno skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriais, kurie slopina ir P-gp, gali padidėti aliskireno ekspozicija (žr. toliau skyrių „Su P-glikoproteinu susijusi vaistų sąveika“).

Su P-glikoproteinu susijusi vaistų sąveika

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) yra svarbiausia eliminacijos sistema, dalyvaujanti aliskireno absorbcijos žarnyne ir išskyrimo su tulžimi procesuose. Todėl P-gp induktoriai (jonažolės preparatai, rifampicinas) gali mažinti biologinį Enviage prieinamumą. Nors su aliskirenu netirta, tačiau žinoma, kad P-gp sistema kontroliuoja įvairių jos substratų pasisavinimą audiniuose, o P-gp inhibitoriai gali didinti koncentracijų audiniuose ir plazmoje santykio reikšmę. Dėl šios priežasties P-gp inhibitoriai gali didinti aliskireno koncentraciją audiniuose labiau nei koncentraciją plazmoje. Su P-gp susijusios vaistų sąveikos galimybė priklauso nuo šio nešiklio slopinimo laipsnio.

P-gp substratai arba silpni inhibitoriai

Reikšmingos sąveikos su atenololiu, digoksinu, amlodipinu ar cimetidinu nenustatyta. Skiriant kartu su atorvastatinu (80 mg) ir nusistovėjus pastoviai aliskireno (300 mg) koncentracijai, jo AUC ir C_{max} padidėjo 50 %.

Vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai

Aliskireno (300 mg) skiriant kartu su ketokonazolu (200 mg), aliskireno koncentracija kraujo plazmoje (AUC ir C_{max}) padidėjo 80 %. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad aliskireno skiriant kartu su ketokonazolu, didėja aliskireno absorbcija virškinimo trakte ir mažėja jo išsiskyrimas su tulžimi. Skiriant kartu su ketokonazolu, aliskireno koncentracija kraujo plazmoje pakinta maždaug tiek, kiek pakistų dvigubai padidinus jo dozę. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad aliskireno dozė iki 600 mg (t.y. dvigubai didesnė nei rekomenduojama didžiausia terapinė dozė) yra gerai toleruojama. Vis dėlto manoma, kad P-gp inhibitoriai padidina koncentraciją audiniuose daugiau negu kraujo plazmoje. Todėl reikia laikytis atsargumo skiriant aliskireną kartu su ketokonazolu ar kitais vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriais (itrakonazolu, klaritromicinu, telitromicinu, eritromicinu, amjodaronu).

Stiprūs P-gp inhibitoriai

Vaistų vienkartinį dozių sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nustatyta, kad kartu skiriamas ciklosporinas (200 ir 600 mg) didina aliskireno (75 mg) C_{max} maždaug 2,5 karto, o AUC – maždaug 5 kartus. Skiriant didesnes aliskireno dozes, šie rodikliai gali dar labiau padidėti. Todėl, aliskireno negalima skirti kartu su stipriais P-gp inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Furozemidas

Aliskireno paskyrus kartu su furozemidu, pastarojo AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 28 % ir 49 %. Todėl pradedant skirti furozemidą ar keičiant jo dozę, rekomenduojama stebėti jo poveikį, kad būtų išvengta galimo nepakankamo diurezinio poveikio, kai yra skysčių pertekliaus organizme būklės.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)

NVNU gali mažinti aliskireno, kaip ir kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių vaistinių preparatų, antihipertenzinį poveikį. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai yra dehidracija arba senyviems asmenims), kartu su NVNU skiriamas aliskirenas gali toliau bloginti inkstų funkciją, įskaitant galimą ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo pasireiškimą (pastarasis paprastai yra grįžtamas). Todėl aliskireno kartu su NVNU reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams.

Kalio preparatai ir kalį organizme sulaikantys diuretikai

Remiantis kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių preparatų vartojimo patirtimi, aliskireno skiriant kartu su kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais su kaliumi ar kitais preparatais, kurie gali didinti kalio kiekį serume (pvz., heparinu), gali padidėti kalio koncentracija kraujo serume. Jei tokie vaistinių preparatų deriniai būtini, juos reikia skirti atsargiai.

Greipfrutų sultys

Kadangi nėra duomenų, galima greipfrutų sulčių ir aliskireno tarpusavio sąveika. Greipfrutų sultis negalima vartoti kartu su Enviage.

Varfarinas

Enviage poveikis varfarino farmakokinetikai netirtas.

Vartojimas su maistu

Daug riebalų turintis maistas ženkliai sumažina Enviage absorbciją.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie aliskireno vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su žiurkėmis ir triušiais (žr. 5.3 skyrių) teratogeninio Enviage poveikio neparodė. Kitų tiesiogiai RAS veikiančių preparatų vartojimas nėštumo metu buvo susijęs su sunkiais vaisiaus apsigimimais ir naujagimių mirtimi. Kaip ir bet kurių kitų tiesiogiai RAS veikiančių preparatų, Enviage negalima vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą arba ketinančioms pastoti moterims, o antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Bet kurių RAS veikiančių preparatų skiriantis gydytojas turi įspėti vaisingas moteris apie

galimą šių preparatų pavojų nėštumo metu. Jei vartodama Enviage moteris pastoja, atitinkamai vaisto vartojimą reikia nutraukti.

Žindymo laikotarpis

Ar aliskireno išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Enviage išsiskiria į žiurkių pieną, todėl moterims žindymo laikotarpiu Enviage vartoti nerekomenduojama.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau vairuojant ar dirbant su mechanizmais reikia prisiminti, kad vartojant vaistus nuo hipertenzijos retkarčiais gali pasireikšti galvos svaigimas ar nuovargio jausmas. Enviage gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nežymiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Enviage saugumas buvo ištirtas vaisto skiriant daugiau kaip 7 800 pacientų (daugiau kaip 2 300 iš jų buvo gydomi virš 6 mėnesių, o daugiau kaip 1 200 – virš 1 metų). Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis nebuvo susijęs lytimi, amžiumi, kūno masės indeksu, rase ar etnine grupe. Skiriant iki 300 mg Enviage dozę, bendras nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip placebo grupėje. Nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo lengvos ir praeinančios; tik retkarčiais dėl jų prireikė nutraukti gydymą. Dažniausia nepageidaujama reakcija yra viduriavimas.

Enviage gydytiems pacientams kosulio dažnis buvo panašus kaip placebo grupėje (atitinkamai 0,9 % ir 0,6 %).

Nepageidaujami poveikiai 1 lentelėje išvardyti pagal jų pasireiškimo dažnį, pradedant nuo pačių dažniausių ir naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$), taip pat pavieniai atvejai. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė

Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni:	viduriavimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni:	bėrimas.
Reti:	angioneurozinė edema.

Skiriant Enviage pasireiškė angioedemos atvejų. Kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, Enviage vartojusiems pacientams angioedema pasireiškė retai ir jos pasireiškimo dažnis buvo panašus į placebo ar hidrochlorotiazidą vartojusių pacientų. Apie angioneurozinės edemos atvejus taip pat gauta pranešimų ir vaistui patekus į rinką (jų dažnis nežinomas). Pasireiškus bet kokiems įtariamoms alerginės reakcijos simptomams (ypač pasunkėjus kvėpavimui ar rijimui, patinus veidui, galūnėms, akių vokams, lūpoms ir (arba) liežuviui), pacientui reikia nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4.4 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant Enviage įprastinių laboratorinių tyrimų rezultatai kliniškai reikšmingai pakito retai. Klinikinių tyrimų su hipertenzija sergančiais pacientais duomenimis, Enviage kliniškai reikšmingai neįtakojė bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL), trigliceridų ir gliukozės nevalgius bei šlapimo rūgšties tyrimų rezultatų.

Hemoglobino ir hematokrito tyrimas. Skiriant Enviage stebėtas labai nedaug sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas (vidutiniškai sumažėjo atitinkamai maždaug 0,05 mmol/l ir 0,16 tūrio procentų). Dėl anemijos nė vienas pacientas nenutraukė gydymo. Toks poveikis taip pat pasireiškia skiriant kitų renino ir angiotenzino sistemą veikiančių preparatų, pvz., angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (AKFI) ir angiotenzino receptorių antagonistų.

Kalio koncentracija serume. Vien Enviage gydomiems pirmine hipertenzija sergantiems pacientams kalio koncentracija serume padidėjo nedaug ir nedažnai (0,9 %, palyginus su 0,6 % placebo grupėje). Tačiau vieno klinikinio tyrimo duomenimis, kai Enviage buvo skiriamas kartu su AKFI cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kalio koncentracija serume buvo padidėjusi dažniau (5,5 %). Todėl cukriniu diabetu, inkstų liga ar širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, kaip ir bet kurių kitų RAS veikiančių preparatų, reikia reguliariai stebėti elektrolitų koncentraciją kraujyje ir inkstų veiklą.

Vaistui esant rinkoje, gauta pranešimų apie rizikos grupių pacientų inkstų veiklos sutrikimo ir ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Apie perdozavimo atvejus žmonėms duomenų nedaug. Labiausia tikėtina, kad perdozavus dėl antihipertenzinio aliskireno poveikio pasireiškė hipotenzija. Jei pasireiškia hipotenzijos simptomų, būtina skirti simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino inhibitoriai, ATC kodas – C09XA02

Aliskirenas yra geriamasis, ne baltyminės struktūros, stiprus ir selektyvus tiesioginio poveikio žmogaus renino inhibitorius.

Slopindamas fermentą reniną, aliskirenas slopina RAS jos aktyvinimo proceso metu, blokuoja angiotenzinogeno vartimą į angiotenziną I ir mažina angiotenzino I bei angiotenzino II kiekį. Tuo tarpu kai kiti RAS slopinantys preparatai (AKFI ir angiotenzino II receptorių antagonistai (ARA)) sukelia padidėjusį kompensacinį plazmos renino aktyvumą (PRA), aliskirenas maždaug 50 – 80 % mažina PRA hipertenzija sergantiems pacientams. Panašus poveikis nustatytas aliskireno skiriant kartu su kitais preparatais nuo hipertenzijos. Skirtingo poveikio PRA klinikinė reikšmė šiuo metu dar nežinoma.

Hipertenzija

Enviage 150 mg ir 300 mg dozių skyrimas vieną kartą per parą hipertenzija sergantiems pacientams sumažino tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį. Šis poveikis priklausė nuo vaisto dozės, o sumažėjęs kraujospūdis išsilaikė visą 24 valandų laikotarpį tarp dozių (sumažėjęs kraujospūdis išliko ir anksti ryte). Vidutinis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijos, kai dar išliko poveikis diastoliniam kraujospūdžiui, buvo iki 98 % skiriant 300 mg dozę. 85 – 90 % atvejų didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškė po 2 savaičių. Šis poveikis išliko gydant ilgą laiką; jis nepriklausė nuo paciento amžiaus, lyties, kūno masės indekso ir etninės grupės. Enviage buvo ištirtas, jo skiriant 1 864 65 metų ir vyresniems pacientams bei 426 75 metų ir vyresniems pacientams.

Enviage monoterapijos klinikinių tyrimų duomenimis, kraujospūdį mažinantis poveikis yra panašus kaip ir kitų grupių vaistų nuo hipertenzijos, tarp jų ir AKFI bei ARA. 12 savaičių skiriant 300 mg Enviage dozę, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo 17,0/12,3 mmHg, o skiriant 25 mg diuretikų hidrochlorotiazido (HCTZ) dozę – atitinkamai 14,4/10,5 mmHg. Monoterapija Enviage buvo saugus ir veiksmingas gydymo būdas cukriniu diabetu ir kartu hipertenzija sergantiems pacientams.

Buvo atlikti vaistų derinių tyrimai Enviage skiriant kartu su HCTZ, AKFI ramipriliu, kalcio kanalų blokatoriumi amlodipinu, ARA valsartanu bei betablokatoriumi atenololiu. Šie deriniai buvo gerai toleruojami. Enviage pasižymėjo papildomu kraujospūdį mažinančiu poveikiu, kai jo skirta kartu su HCTZ ar ramipriliu. Pacientams, kuriems nepakako 5 mg kalcio kanalų blokatoriaus amlodipino dozės, pridėjus 150 mg Enviage dozę, pasireiškė panašus kraujospūdį mažinantis poveikis, kaip ir padidinus amlodipino dozę iki 10 mg, tačiau pirmuoju atveju buvo mažesnis edemų pasireiškimo dažnis (2,1 % aliskireno 150 mg ir amlodipino 5 mg grupėje, palyginus su 11,2 % amlodipino 10 mg grupe). Vaistų derinių efektyvumo tyrimas parodė, kad Enviage kartu su ARA (angiotenzino receptorių antagonistu) valsartanu pasižymi papildomu kraujospūdį mažinančiu poveikiu.

Nutukusiems hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems nepakako 25 mg HCTZ dozės, papildomai paskyrus 300 mg Enviage, pasireiškė panašus papildomas kraujospūdį mažinantis poveikis, kaip ir papildomai paskyrus 300 mg irbesartano arba 10 mg amlodipino. Cukriniu diabetu ir hipertenzija sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi ramipriliu, paskyrus Enviage pasireiškė papildomas kraujospūdį mažinantis poveikis, tuo tarpu Enviage ir ramiprilio derinys kosulį sukėlė rečiau (1,8 %) nei gydant tik ramipriliu (4,7 %).

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu Enviage gydytiems pacientams pirmosios dozės hipotenzinio poveikio nesukėlė ir pulso dažnio nepaveikė. Vien Enviage gydant nekomplikuota hipertenzija sergančius pacientus, ryški hipotenzija pasireiškė nedažnai (0,1 %). Hipotenzija taip pat nedažnai pasireiškė (< 1 %) Enviage skiriant kartu su kitais vaistais nuo hipertenzijos. Nutraukus gydymą, kraujospūdis laipsniškai per keletą savaičių grįžo iki pradinių verčių, tačiau atoveiksmio kraujospūdžiui ar PRA nestebėta.

3 mėnesių trukmės, 302 pacientų sirgusių stabiliu lengvu širdies nepakankamumu, gydytu įprastinėmis stabilaus širdies nepakankamumo gydymo priemonėmis, klinikinio tyrimo duomenimis, papildomas 150 mg Enviage dozės vartojimas buvo gerai toleruojamas. Enviage gydytų pacientų grupėje, lyginant su placebo grupe, B tipo natriuretinio peptido (BNP) koncentracija sumažėjo 25 %. Vis dėlto klinikinė sumažėjimo reikšmė nežinoma.

6 mėnesių trukmės klinikinio tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems 599 pacientams, kurie sirgo hipertenzija, 2-ojo tipo cukriniu diabetu ir nefropatija bei kuriems taikytas tinkamas bazinis antihipertenzinis gydymas kartu su 100 mg losartano., pridėjus 300 mg Enviage dozę, buvo pasiektas 20 % šlapimo albumino ir kreatinino santykio (ŠAKS) sumažėjimas lyginant su placebo grupe, t.y. ŠAKS sumažėjo nuo 58 mg/mmol iki 46 mg/mmol. Pacientų, kuriems tyrimo pabaigoje ŠAKS sumažėjo bent 50 % nuo pradinio lygio, dalis Enviage ir placebo grupėse buvo, atitinkamai, 24,7 % ir 12,5 %. ŠAKS sumažėjimas neturi klinikinės svarbos kraujo spaudimui. Enviage neįtakoją kreatinino koncentracijos serume, bet buvo susijęs su padidėjusiu kalio koncentracijos serume $\geq 6,0$ mmol/l dažniu (4,2 % vs 1,9 % placebo), nors šis skirtumas buvo statistiškai nepatikimas.

Apie galimą Enviage poveikį mirtingumui, sergamumui širdies bei kraujagyslių ligomis ir organų taikinių pažeidimams duomenų kol kas nėra.

Elektrofiziologiniai širdies tyrimai

Randomizuoto, dvigubai aklo, placebo ir aktyviojo preparato kontroliuoto klinikinio tyrimo metu naudojant įprastinę ir Holterio elektrokardiografiją, vaisto poveikio QT intervalui nepastebėta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus aliskireno, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 1 - 3 valandų. Absolutus biologinis aliskireno prieinamumas yra maždaug 2 – 3 %. Daug riebalų turintis maistas iki 85 % sumažina aliskireno C_{max} ir iki 70 % AUC. Pastovi koncentracija plazmoje, vaisto vartojant vieną kartą per parą, susidaro per 5 - 7 dienas, ji yra maždaug 2 kartus didesnė nei vaisto koncentracija išgėrus vienkartinę dozę.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną, kai nusistovi pastovi koncentracija plazmoje, vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 135 litrai, t.y. didelė aliskireno dalis pasiskirsto ekstravaskulinėje erdvėje. Aliskirenas vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų (47 – 51 %); nuo vaisto koncentracijos tai nepriklauso.

Metabolizmas ir išsiskyrimas

Vidutinis pusinės vaisto eliminacijos laikas yra apie 40 valandų (svyruoja tarp 34 ir 41 valandos). Aliskireno daugiausia išskiriama nepakitusio su išmatomis (78 %). Maždaug 1,4 % visos išgertos dozės metabolizuoja fermentas CYP3A4. Maždaug 0,6 % išgertos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu. Sušvirkštus į veną vidutinis plazmos klirensas yra apie 9 l/val.

Linijinė ir nelinijinė priklausomybė

Vaisto ekspozicija didėja labiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Vienkartinę aliskireno dozę (75–600 mg ribose) padidinus du kartus, AUC ir C_{max} padidėja atitinkamai maždaug 2,3 ir 2,6 karto. Pasiekus pastovią koncentraciją plazmoje, tokia nelinijinė priklausomybė gali būti dar ryškesnė. Nuokrypio nuo linijinės priklausomybės mechanizmai nenustatyti. Galimas mechanizmas yra absorbcijos vietos ar hepatobilijinio klirenso pernešėjų prisotinimas.

Pacientų savybės

Aliskirenas yra veiksmingas vieną kartą per parą vartojamas vaistas nuo hipertenzijos suaugusiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties, amžiaus, kūno masės indekso ar etninės grupės.

Senyviems (vyresniems kaip 65 metų) pacientams vaisto AUC 50 % didesnė nei jauniems asmenims. Pacientų lytis, kūno svoris ir etninė grupė kliniškai reikšmingos įtakos aliskireno farmakokinetikai neturi.

Aliskireno farmakokinetika ištirta pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų funkcijos nepakankamumas. Pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, paskyrus vienkartinę aliskireno dozę (kai nusistovėjusi pastovi jo koncentracija), santykinis vaisto AUC ir C_{max} svyravo tarp 0,8 ir 2 kartų, palyginus su šiais rodikliais sveikiems asmenims. Tačiau šie pokyčiai nekoreliavo su inkstų veiklos sutrikimo sunkumu. Pacientams, kuriems yra lengvas ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės Enviage dozės koreguoti nereikia, tačiau pacientams, kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas, vaistą reikia skirti atsargiai.

Pacientams, kuriems yra lengvas ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, aliskireno farmakokinetika reikšmingai nepakito. Todėl šiems pacientams pradinės aliskireno dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių 2 metų trukmės tyrimu su žiurkėmis ir 6 mėnesių trukmės tyrimu su transgeninėmis pelėmis kancerogeninio vaisto poveikio nenustatyta. Nustatytas vienas storosios žarnos adenomos ir vienas aklosios žarnos adenokarcinomos atvejis žiurkėms, kurioms buvo paskirta 1 500 mg/kg per parą dozė, tačiau šie atvejai nebuvo statistiškai reikšmingi. Nors žinoma, kad aliskirenas pasižymi dirginamuoju poveikiu, tyrimo metu sveikiems savanoriams skiriant 300 mg vaisto dozę, ji buvo saugi ir atitiko 9 - 11 kartų mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija išmatose ir 6 kartus mažesnę dozę remiantis vaisto koncentracija gleivinėse, palyginus su 250 mg/kg per parą dozę žiurkėms kancerogeninio poveikio tyrimo metu.

Ikiklinikinių *in vitro* ir *in vivo* tyrimais mutageninio aliskireno poveikio nenustatyta. Buvo atlikti *in vitro* tyrimai su bakterijų ir žinduolių ląstelėmis bei *in vivo* tyrimai žiurkėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis 600 mg/kg per parą aliskireno dozė žiurkėms ir 100 mg/kg per parą dozė triušiams specifinio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui bei teratogeninio poveikio neturi. Žiurkėms skiriant iki 250 mg/kg per parą dozę, toksinio poveikio vaikingumui,

prenataliniam bei postnataliniam vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Vaisto skiriant žiurkėms ir triušiams, sisteminė vaisto ekspozicija buvo atitinkamai 1 – 4 ir 5 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms skiriant didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę.

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys jokio nepageidaujamo poveikio centrinei nervų sistemai, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių veiklai neparodė. Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys atitinka žinomą vietinį dirginamąjį vaisto poveikį ir laukiamą farmakologinį aliskireno poveikį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Krospovidonas
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Povidonas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Hipromeliozė
Makrogolis
Talkas
Geležies oksidas, juodasis (E 172)
Geležies oksidas, raudonasis (E 172)
Titano dioksidas (E 171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

PA/aliuminio/PVC lizdinės plokštelės.

Pakuotėje yra 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 arba 280 tablečių.

Pakuotėje yra 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) arba 280 (20x14) tablečių. Pakuotės yra grupinės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĒS TURĒTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/406/011-020

9. RINKODAROS TEISĒS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2007-08-22

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Zāles vairs nav reģistrētas

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĒTOJAS, ATSAKINGAS UŽ
SERIJU IŠLEIDIMA**
- B. RINKODAROS TEISĒS SĀLYGOS**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

• TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Receptinis vaistinis preparatas.

• SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Nebūtini.

• KITOS SĄLYGOS

Farmakologinio budrumo sistema

RTT turi garantuoti, kad farmakologinio budrumo sistema, kaip aprašyta Rinkodaros teisės paraiškos modulio 1.8.1. versijoje 8.0, yra sukurta ir veikia prieš preparatui patenkant į rinką ir jam esant rinkoje.

Rizikos valdymo planas

RLT įsipareigoja atlikti tyrimus ir papildomus farmakologinio budrumo veiksmus, išvardytus farmakologinio budrumo plane, kaip numatyta rizikos valdymo plano (RVP) 2007 m. gegužės 30 d. versijoje, pateiktoje paraiškos formos modulyje 1.8.1. ir bet kokiose atnaujintose RVP pritarant ŽSVK.

Remiantis ŽSVK rekomendacijomis, skirtomis vaistinių preparatų žmonėms Rizikos valdymo sistemoms, atnaujintas RVP turi būti pateiktas vienu metu su kitu vaistinio preparato periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PASP).

Be to, atnaujintas RVP turi būti pateikiamas

- Gavus duomenis, kurie gali įtakoti esamus saugumo duomenis, farmakologinio budrumo planą arba riziką mažinančius veiksmus.
- 60 dienų laikotarpyje gavus svarbius farmakologinio budrumo arba riziką mažinančių veiksmų pranešimus.
- Pareikalavus EVA.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĒS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**SUDEDAMOJI DĖŽUTĖ VIENINGAJAI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Enviage 150 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

7 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/07/406/001	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/07/406/002	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/07/406/003	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/07/406/004	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/07/406/005	50 plėvele dengtų tablečių
EU/1/07/406/006	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/07/406/008	90 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Enviage 150 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (KALENDORIUS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enviage 150 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GRUPINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOS DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enviage 150 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
Grupinę pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.
28 plėvele dengtos tabletės
Grupinę pakuotę sudaro 3 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 28 tabletės.
49 plėvele dengtos tabletės
Grupinę pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Enviage 150 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GRUPINEI PAKUOTEI (ISKAITANT MĖLYNĄ DĖŽUTĘ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enviage 150 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

84 plėvele dengtos tabletės
Grupinę pakuotę sudaro 3 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 28 tabletės.
98 plėvele dengtos tabletės
Grupinę pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.
280 plėvele dengtų tablečių
Grupinę pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Enviage 150 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**SUDEDAMOJI DĖŽUTĖ VIENINGAJAI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Enviage 300 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

7 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/07/406/011	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/07/406/012	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/07/406/013	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/07/406/014	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/07/406/015	50 plėvele dengtų tablečių
EU/1/07/406/016	56 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Enviage 300 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (KALENDORIUS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enviage 300 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GRUPINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOS DĖŽUTĖS)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Enviage 300 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 plėvele dengtų tablečių
Grupinę pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.
28 plėvele dengtos tabletės
Grupinę pakuotę sudaro 3 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 28 tabletės.
30 plėvele dengtų tablečių
Grupinę pakuotę sudaro 3 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 30 tablečių.
49 plėvele dengtos tabletės
Grupinę pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Enviage 300 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GRUPINEI PAKUOTEI (ISKAITANT MĖLYNĄ DĖŽUTĘ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enviage 300 mg plėvele dengtos tabletės
Aliskirenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg aliskireno (hemifumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

84 plėvele dengtos tabletės
Grupinę pakuotę sudaro 3 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 28 tabletės.
90 plėvele dengtų tablečių
Grupinę pakuotę sudaro 3 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 30 tablečių.
98 plėvele dengtos tabletės
Grupinę pakuotę sudaro 2 tarpinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 49 tabletės.
280 plėvele dengtų tablečių
Grupinę pakuotę sudaro 20 tarpinių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Enviage 300 mg

B. PAKUOTĒS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Enviage 150 mg plėvele dengtos tabletės

Aliskirenas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Enviage ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Enviage
3. Kaip vartoti Enviage
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Enviage
6. Kita informacija

1. KAS YRA ENVIAGE IR KAM JIS VARTOJAMAS

Enviage priklauso naujai vaistų grupei, vadinamai renino inhibitoriais. Enviage padeda sumažinti padidėjusį kraujospūdį. Renino inhibitoriai sumažina organizme gaminamo angiotenzino II kiekį. Angiotenzinas II skatina siaurėti kraujagysles ir dėl to didėja kraujospūdis. Sumažėjus angiotenzino II kiekiui, kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis mažėja.

Padidėjęs kraujospūdis didina krūvį širdžiai ir arterijoms. Jei kraujospūdis yra padidėjęs ilgai, tokia būklė gali pažeisti galvos smegenų, širdies ir inkstų kraujagysles bei sukelti insultą, širdies nepakankamumą, širdies smūgį ar inkstų funkcijos nepakankamumą. Sumažinus kraujospūdį iki normalaus, minėtų ligų išsivystymo pavojus sumažėja.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT ENVIAGE

Enviage vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) aliskirenui arba bet kuriai pagalbinei Enviage medžiagai. Jei manote, kad galite būti alergiškas, kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums, vartojant aliskireną, buvo pasireiškusi angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas).
- 6 paskutiniuosius nėštumo mėnesius arba žindymo laikotarpyje, žr. sk. „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.
- jeigu Jūs vartojate ciklosporino (organų atmetimui po transplantacijos išvengti arba kitoms būklėms, pavyzdžiui, reumatoidiniam artritui ar atopiniam dermatitui, gydyti vartojamo vaisto) arba verapamilio (vaistą skirtą mažinti aukštą kraujospūdį, atstatyti širdies ritmą arba gydyti krūtinės anginą) arba kvinidiną (širdies ritmo atstatymui vartojamą vaistą).

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūs vartojate diuretikų (šlapimą varančių vaistų, kurie didina išskiriamo šlapimo kiekį).
- jeigu Jums sutrikusi inkstų veikla.
- jeigu Jums pasireiškia angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas).

Jei Jums yra bent viena iš šių sąlygų, prieš pradėdami vartoti Enviage apie tai pasakykite gydytojui.

Enviage nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams.
65 metų ir vyresniems pacientams vaisto dozės keisti nereikia.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų gydytojui gali reikėti keisti Jums paskirtą dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių, jei vartojate kurį nors iš toliau nurodytų vaistų:

- kalio kiekį kraujyje didinančių vaistinių preparatų, įskaitant kalį organizme sulaikančius diuretikus ir kalio turinčius papildus;
- furozemido, kuris priklauso diuretikų arba šlapimą varančių vaistų grupei ir kuris vartojamas išskiriamo šlapimo kiekiui didinti;
- ketokonazolo, vaisto grybelinei infekcijai gydyti;
- tam tikro tipo nuskausminamuosius, tokius kaip nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Enviage vartojimas su maistu ir gėrimais

Enviage reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Enviage vartoti kartu su greipfrutų sultimis negalima.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėščiosioms Enviage vartoti negalima. Jei manote, kad galite būti nėščia, arba jei planuojate pastoti, nedelsiant kreipkitės į gydytoją. Enviage vartojančioms moterims negalima žindyti kūdikio.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami vaistą galite jausti galvos svaigimą, todėl gali sutrikti gebėjimas susikaupti. Prieš pradėdami vairuoti, valdyti mechanizmus ar atlikti kitą dėmesio reikalaujantį darbą, įsitikinkite, kaip Enviage Jus veikia.

3. KAIP VARTOTI ENVIAGE

Enviage visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Žmonės, kurių kraujospūdis padidėjęs, dažnai nepastebi jokių šios būklės požymių. Daugelis jaučiasi gerai. Labai svarbu, kad vaisto vartotumėte tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Tuomet bus geresni gydymo rezultatai ir pasireikš mažiau šalutinių reiškinių. Lankykitės pas gydytoją, net jei gerai jaučiatės.

Įprasta pradinė vaisto dozė yra po vieną 150 mg tabletę vieną kartą per parą.

Atsižvelgdamas į vaisto poveikį, gydytojas gali Jums skirti didesnę dozę – po vieną 300 mg tabletę vieną kartą per parą. Gydytojas gali Jums skirti Enviage kartu su kitais padidėjusį kraujospūdį mažinančiais vaistais.

Vartojimo būdas

Rekomenduojama tabletes nuryti užgeriant trupučiu vandens. Enviage reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Enviage vartoti kartu su greipfrutų sultimis negalima.

Pavartojus per didelę Enviage dozę

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug Enviage tablečių, nedelsiant kreipkitės į gydytoją. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Enviage

Pamiršus pavartoti Enviage, vaistą išgerkite iškart prisiminę, o kitą dozę gerkite įprastu laiku. Tačiau jei jau beveik laikas kitai dozei, tai ją ir išgerkite įprastu laiku. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Enviage, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažni šalutiniai reiškiniai (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 10): viduriavimas.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 100): odos bėrimas.

Reti šalutiniai reiškiniai (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 1 000): angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis): inkstų veiklos sutrikimai.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI ENVIAGE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės arba lizdinės plokštelės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Enviage vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6. KITA INFORMACIJA

Enviage sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra aliskirenas (hemifumarato pavidalu) 150 mg.
- Pagalbinės medžiagos yra krospovidonas, hipromeliozė, magnio stearatas, makrogolis, mikrokristalinė celiuliozė, povidonas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, talkas, titano dioksidas (E 171), juodasis geležies oksidas (E 172), raudonasis geležies oksidas (E 172).

Enviage išvaizda ir kiekis pakuotėje

Enviage 150 mg plėvele dengta tabletė yra šviesiai rožinės spalvos, abipus išgaubta, apvali, vienoje jos pusėje įspausta "IL", o kitoje – "NVR".

Enviage pakuotėje yra 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 arba 280 tablečių. Pakuotėje yra 84 (3x28), 98 (2x49) arba 280 (20x14) tablečių. Pakuotės yra grupinės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Zāles vairs nav reģistrētas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Enviage 300 mg plėvele dengtos tabletės

Aliskirenas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Enviage ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Enviage
3. Kaip vartoti Enviage
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Enviage
6. Kita informacija

1. KAS YRA ENVIAGE IR KAM JIS VARTOJAMAS

Enviage priklauso naujai vaistų grupei, vadinamai renino inhibitoriais. Enviage padeda sumažinti padidėjusį kraujospūdį. Renino inhibitoriai sumažina organizme gaminamo angiotenzino II kiekį. Angiotenzinas II skatina siaurėti kraujagysles ir dėl to didėja kraujospūdis. Sumažėjus angiotenzino II kiekiui, kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis mažėja.

Padidėjęs kraujospūdis didina krūvį širdžiai ir arterijoms. Jei kraujospūdis yra padidėjęs ilgai, tokia būklė gali pažeisti galvos smegenų, širdies ir inkstų kraujagysles bei sukelti insultą, širdies nepakankamumą, širdies smūgį ar inkstų funkcijos nepakankamumą. Sumažinus kraujospūdį iki normalaus, minėtų ligų išsivystymo pavojus sumažėja.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT ENVIAGE

Enviage vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) aliskirenui arba bet kuriai pagalbinei Enviage medžiagai. Jei manote, kad galite būti alergiškas, kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums, vartojant aliskireną, buvo pasireiškusi angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas).
- 6 paskutiniuosius nėštumo mėnesius arba žindymo laikotarpyje, žr. sk. „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.
- jeigu Jūs vartojate ciklosporino (organų atmetimui po transplantacijos išvengti arba kitoms būklėms, pavyzdžiui, reumatoidiniam artritui ar atopiniam dermatitui, gydyti vartojamo vaisto) arba verapamilio (vaistą skirtą mažinti aukštą kraujospūdį, atstatyti širdies ritmą arba gydyti krūtinės anginą) arba kvinidiną (širdies ritmo atstatymui vartojamą vaistą).

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūs vartojate diuretikų (šlapimą varančių vaistų, kurie didina išskiriamo šlapimo kiekį).
- jeigu Jums sutrikusi inkstų veikla.
- jeigu Jums pasireiškia angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas).

Jei Jums yra bent viena iš šių sąlygų, prieš pradėdami vartoti Enviage apie tai pasakykite gydytojui.

Enviage nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams.
65 metų ir vyresniems pacientams vaisto dozės keisti nereikia.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų gydytojui gali reikėti keisti Jums paskirtą dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių, jei vartojate kurį nors iš toliau nurodytų vaistų:

- kalio kiekį kraujyje didinančių vaistinių preparatų, įskaitant kalį organizme sulaikančius diuretikus ir kalio turinčius papildus;
- furozemido, kuris priklauso diuretikų arba šlapimą varančių vaistų grupei ir kuris vartojamas išskiriamo šlapimo kiekiui didinti;
- ketokonazolo, vaisto grybelinei infekcijai gydyti;
- tam tikro tipo nuskausminamuosius, tokius kaip nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Enviage vartojimas su maistu ir gėrimais

Enviage reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Enviage vartoti kartu su greipfrutų sultimis negalima.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėščiosioms Enviage vartoti negalima. Jei manote, kad galite būti nėščia, arba jei planuojate pastoti, nedelsiant kreipkitės į gydytoją. Enviage vartojančioms moterims negalima žindyti kūdikio.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami vaistą galite jausti galvos svaigimą, todėl gali sutrikti gebėjimas susikaupti. Prieš pradėdami vairuoti, valdyti mechanizmus ar atlikti kitą dėmesio reikalaujantį darbą, įsitikinkite, kaip Enviage Jus veikia.

3. KAIP VARTOTI ENVIAGE

Enviage visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Žmonės, kurių kraujospūdis padidėjęs, dažnai nepastebi jokių šios būklės požymių. Daugelis jaučiasi gerai. Labai svarbu, kad vaisto vartotumėte tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Tuomet bus geresni gydymo rezultatai ir pasireikš mažiau šalutinių reiškinių. Lankykitės pas gydytoją, net jei gerai jaučiatės.

Įprastia pradinė vaisto dozė yra po vieną 150 mg tabletę vieną kartą per parą.

Atsižvelgdamas į vaisto poveikį, gydytojas gali Jums skirti didesnę dozę – po vieną 300 mg tabletę vieną kartą per parą. Gydytojas gali Jums skirti Enviage kartu su kitais padidėjusį kraujospūdį mažinančiais vaistais.

Vartojimo būdas

Rekomenduojama tabletes nuryti užgeriant trupučiu vandens. Enviage reikia vartoti nedaug pavalgius, vieną kartą per parą, geriau kasdien tuo pačiu metu. Enviage vartoti kartu su greipfrutų sultimis negalima.

Pavartojus per didelę Enviage dozę

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug Enviage tablečių, nedelsiant kreipkitės į gydytoją. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Enviage

Pamiršus pavartoti Enviage, vaistą išgerkite iškart prisiminę, o kitą dozę gerkite įprastu laiku. Tačiau jei jau beveik laikas kitai dozei, tai ją ir išgerkite įprastu laiku. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Enviage, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažni šalutiniai reiškiniai (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 10): viduriavimas.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 100): odos bėrimas.

Reti šalutiniai reiškiniai (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 1 000): angioneurozinė edema (pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, arba veido, rankų ir pėdų, akių vokų, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis): inkstų veiklos sutrikimai.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI ENVIAGE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės arba lizdinės plokštelės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Enviage vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6. KITA INFORMACIJA

Enviage sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra aliskirenas (hemifumarato pavidalu), 300 mg.
- Pagalbinės medžiagos yra kros повідonas, hipromeliozė, magnio stearatas, makrogolis, mikrokristalinė celiuliozė, повідonas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, talkas, titano dioksidas (E 171), juodasis geležies oksidas (E 172), raudonasis geležies oksidas (E 172).

Enviage išvaizda ir kiekis pakuotėje

Enviage 300 mg plėvele dengta tabletė yra šviesiai raudonos spalvos, abipus išgaubta, ovali, vienoje jos pusėje įspausta "IU", o kitoje – "NVR".

Enviage pakuotėje yra 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 arba 280 tablečių.

Pakuotėje yra 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) arba 280 (20x14) tablečių. Pakuotės yra grupinės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Zāles vairs nav reģistrētas