

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enviage 150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (*aliskiren*) (hemifumarāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes

Gaiši rozā, abpusēji izliekta, apaļa tablete, ar uzdrukātu 'IL' uz vienas puses un 'NVR' uz otras puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ieteicamā Enviage deva ir 150 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kam neizdodas pietiekami kontrolēt asinsspiedienu, devu var palielināt līdz 300 mg vienu reizi dienā.

Nozīmīga antihipertensīvā iedarbība parādās divu nedēļu laikā (85-90%) pēc terapijas uzsākšanas ar 150 mg devu vienu reizi dienā.

Enviage var lietot atsevišķi vai kombinācijā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

Enviage ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Enviage.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2).

Gados vecāki pacienti (vecāki par 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.

Bērni (līdz 18 gadu vecumam)

Enviage nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par drošību un efektivitāti (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Angioneirotiskā tūska pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.

Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt apakšpunktu 4.6).

Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu, kurš ir spēcīgs P-glikoproteīna inhibitors, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (hinidīnu un verapamilu), ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem, kuri lieto citus līdzekļus, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu (RAS), un/vai ar nieru darbības traucējumiem un/vai cukura diabētu, terapijas laikā ar aliskirēnu pastāv paaugstināts hiperkalijēmijas risks.

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju (Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA) III-IV funkcionālā klase).

Ja attīstās smaga un nepārejoša caureja, terapija ar Enviage jāpārtrauc.

Angioneirotiskā tūska

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, saņemti ziņojumi par angioneirotiskās tūskas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu. Ja attīstās angioneirotiskā tūska, Enviage lietošanas nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai atbrīvotu pacienta elpceļus.

Pacienti ar nātrija un/vai šķidruma deficītu

Pacientiem ar izteiktu šķidruma un/vai sāls deficītu (piemēram, tiem, kas saņem lielas diurētiku devas) pēc Enviage terapijas uzsākšanas var rasties simptomātiska hipotensija. Pirms Enviage lietošanas šis stāvoklis jākorrigē vai terapiju jāuzsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Nieru darbības traucējumi

Klīniskos pētījumos Enviage nav pētīts hipertensijas slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss serumā $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vai $1,70 \text{ mg/dl}$ sievietēm un $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vai $2,00 \text{ mg/dl}$ vīriešiem un/vai aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums (GFĀ) $< 30 \text{ ml/min.}$), ar dialīzi anamnēzē, nefrotisko sindromu vai renovaskulāru hipertensiju. Ņemot vērā informācijas trūkumu par Enviage drošību, jāievēro piesardzība, lietojot hipertensijas slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, piesardzība jāievēro lietojot aliskirēnu pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga un ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds funkciju traucējumi, aknu vai nieru funkciju traucējumi. Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Nieru artērijas stenoze

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Enviage lietošanu pacientiem ar vienpusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi. Tomēr, tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē

renīna-angiotenzīna sistēmu, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozi tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori

300 mg aliskirēna vienlaicīga lietošana ar 200 mg ketokonazola par 76% palielināja aliskirēna AUC, bet paredzams, ka P-gp inhibitoru, piemēram, ketokonazola koncentrācija audos palielinās vairāk nekā koncentrācija plazmā. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem, piemēram, ketokonazolu (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Enviage nav zināmas klīniski nozīmīgas mijiedarbības ar zālēm, ko parasti lieto hipertensijas vai cukura diabēta ārstēšanai.

Klīniskos farmakokinētikas pētījumos tika iekļauti tādi medikamenti, kā acenokumarols, atenolols, celekoksibs, pioglitazons, alopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts, ramiprils un hidrohlortiazīds. Mijiedarbība ar šiem medikamentiem netika konstatēta.

Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar valsartānu ($\downarrow$ 28%), metformīnu ($\downarrow$ 28%), amlodipīnu ($\uparrow$ 29%) vai cimetidīnu ($\uparrow$ 19%) izraisīja Enviage $C_{\max}$ vai AUC pārmaiņas par 20–30%. Lietojot kopā ar atorvastatīnu, Enviage AUC un $C_{\max}$ līdzsvara stāvoklī palielinājās par 50%. Vienlaicīga lietošana ar Enviage neizraisīja nozīmīgu ietekmi uz atorvastatīna, valsartāna, metformīna vai amlodipīna farmakokinētiku. Tādēļ nav nepieciešama Enviage vai šo vienlaikus lietoto zāļu devas pielāgošana.

Enviage var nedaudz samazināt digoksīna biopieejamību.

Sākotnējie dati norāda, ka irbesartāns var samazināt Enviage AUC un $C_{\max}$.

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka P-gp ir Enviage biopieejamības galvenā determinante. Tādēļ P-gp induktori (asinszāles preparāti, rifampicīns) var samazināt Enviage biopieejamību.

Mijiedarbība ar CYP450

Aliskirēns neinhibē CYP450 izoenzīmus (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A). Aliskirēns neinducē CYP3A4. Tādēļ nav paredzama aliskirēna ietekme uz substanču sistēmisko iedarbību, kas šos enzīmus inhibē vai inducē, vai ko tie metabolizē. Aliskirēnu minimāli metabolizē citohroma P450 enzīmi. Tādēļ nav sagaidāma CYP450 izoenzīmu inhibīcijas vai indukcijas izraisīta mijiedarbība. Tomēr CYP3A4 inhibitori bieži mijiedarbojas ar P-gp. Lietojot aliskirēnu kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, kuri arī inhibē P-gp, sagaidāma aliskirēna iedarbības pastiprināšanās (skatīt zemāk „Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu”).

Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti. Tādēļ P-gp induktori (asinszāles preparāti, rifampicīns) var samazināt Enviage biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

P-gp substrāti vai vāji inhibitori

Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un $C_{\max}$ palielinājās par 50%.

Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori

Lietojot ketokonazolu (200 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna koncentrācija plazmā (AUC un C_{max}) palielinājās par 80%. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga Enviage un ketokonazola lietošana uzlabo Enviage uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu nepārsniegs robežas, kas tiktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Tomēr sagaidāms, kad P-gp inhibitoru koncentrācija audos palielināsies vairāk nekā koncentrācija plazmā. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (itakonazolu, klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

Spēcīgi P-gp inhibitori

Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna 75 mg C_{max} aptuveni 2,5-reizes un AUC aptuveni 5-reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Furosemīds

Lietojot aliskirēnu vienlaikus ar furosemīdu, tā AUC un C_{max} samazinājās par attiecīgi 28% un 49%. Tādēļ, uzsākot un pielāgojot furosemīda terapiju, ieteicams kontrolēt iedarbību, lai izvairītos no iespējamās nepietiekamas devas lietošanas klīniskās situācijās ar šķidruma pārslodzi.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā ar NPL, ir īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Kālija preparāti un kāliju saudzējošas diurētikas

Ņemot vērā pieredzi par citu vielu, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, lietošanu, vienlaikus lietošana ar kāliju aizturošām diurētiskām, kālija preparātiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām vielām, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību.

Greipfrūtu sula

Datu trūkuma dēļ nevar izslēgt iespējamu mijiedarbību starp greipfrūtu sulu un aliskirēnu. Greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Enviage.

Varfarīns

Enviage ietekme uz varfarīna farmakokinētisku nav pētīta.

Lietošana kopā ar uzturu

Lietojot Enviage kopā ar uzturu, kurā ir augsts tauku saturs, būtiski samazinās tā uzsūkšanās.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Enviage nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt apakšpunktu 5.3). Citas vielas, kas darbojas tieši uz RAS, izraisīja nopietnas augļa kroplības un jaundzimušo nāvi. Tāpat kā jebkuras zāles, kas iedarbojas tieši uz RAS, Enviage nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontrindicēta

otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.3). Veselības aprūpes speciālistiem, kas ordinē jebkādas līdzekļus ar ietekmi uz RAS, jābrīdina sievietes fertīlajā vecumā par iespējamo risku, lietojot šos līdzekļus grūtniecības laikā. Ja terapijas laikā tiek atklāta grūtniecība, Enviage lietošana attiecīgi jāpārtrauc.

Zīdīšana

Nav zināms, vai aliskirēns izdalās cilvēka mātes pienā. Enviage izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā. Tādēļ to nav ieteicams lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot iekārtas, jāatceras, ka jebkuru antihipertensīvo līdzekļu terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai nespēks. Enviage nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Enviage drošība tika novērtēta vairāk nekā 7 800 pacientiem, to vidū vairāk nekā 2 300 pacientiem, kuri ārstēti ilgāk par 6 mēnešiem, un vairāk nekā 1 200 pacientiem, kuri ārstēti ilgāk par 1 gadu. Netika pierādīta blakusparādību biežuma saistība ar dzimumu, vecumu, ķermeņa masas indeksu, rasi vai tautību. Terapijā ar Enviage, lietojot līdz 300 mg devas, kopējais blakusparādību rašanās biežums bija līdzīgs placebo. Blakusparādības parasti bija vieglas un pārejošas, un to dēļ terapija bija jāpārtrauc tikai retos gadījumos. Biežākā nevēlamā blakusparādība bija caureja.

Klepus rašanās biežums placebo grupas (0,6%) un Enviage grupas (0,9%) pacientiem bija līdzīgs.

Nevēlamās blakusparādības (1. tabula) ir sakārtotas pēc to rašanās biežuma, sākot ar biežākajām, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$), ieskaitot atsevišķus gadījumus. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	caureja
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk:	izsitumi
Reti:	angioneirotiskā tūska

Terapijas laikā ar Enviage konstatēti angioneirotiskās tūskas gadījumi. Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar Enviage, angioneirotiskā tūska attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai hidrohlortiazīda grupā. Pēcregistrācijas periodā ziņots arī par angioneirotiskās tūskas gadījumiem (biežums nav zināms). Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par alerģisku reakciju (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūscai), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsazinās ar savu ārstu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Laboratoriskās atrades

Kontrolētos klīniskos pētījumos Enviage lietošana dažkārt izraisīja klīniski nozīmīgas standarta laboratorisko rādītāju pārmaiņas. Klīniskos pētījumos ar hipertensijas slimniekiem Enviage nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējā holesterīna, augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni, triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, glikozes līmeni tukšā dūšā vai urīnskābes līmeni.

Hemoglobīns un hematokrīts: tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%). Neviens pacients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda ietekme novērojama arī lietojot citus līdzekļus, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, piemēram, angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitorus (AKEI) un angiotenzīna receptoru blokatorus.

Kālija līmenis serumā: kālija līmeņa palielināšanās serumā bija neliela un attīstījās retos gadījumos pacientiem ar esenciālu hipertensiju, kuri tika ārstēti tikai ar Enviage (0,9%, salīdzinot ar 0,6% placebo grupā). Tomēr vienā pētījumā, kur Enviage tika lietots kombinācijā ar AKE inhibitoru cukura diabēta slimniekiem, kālija līmeņa palielināšanās serumā novēroja biežāk (5,5%). Tādēļ, līdzīgi kā citu uz RAS sistēmu darbojošos zāļu gadījumā, pacientiem ar cukura diabētu, nieru darbības traucējumiem vai sirds mazspēju nepieciešams veikt regulāru elektrolītu līmeņa un nieru darbības kontroli.

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Dati par pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežoti. Iespējamākās pārdozēšanas izpausmes varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna antihipertensīvā darbība. Ja rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk uzturoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: renīna inhibitori, ATK kods: C09XA02

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams, aktīvs, nepeptīdu, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotenzinogēna pārvēršanos par angiotenzīnu I un samazinot angiotenzīna I un angiotenzīna II līmeņus. Citi līdzekļi, kas inhibē RAS (AKEI un angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50–80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem. Šobrīd iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Hipertensija

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg Enviage devu lietošana vienreiz dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85–90% no maksimālās asinsspiediena mazinošās iedarbības. Asinsspiediena mazinošā iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības. Enviage ir pētīts 1 864 pacientiem vecākiem par 65 gadiem un 426 pacientiem vecākiem par 75 gadiem.

Enviage monoterapijas pētījumos pierādīts, ka asinsspiediena mazinošā iedarbība ir līdzīga kā citām antihipertensīvo līdzekļu grupas zālēm, to vidū AKEI un ARB. Salīdzinot ar diurētiku (hidrohlorotiazīdu - HCTZ), Enviage 300 mg mazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 17,0/12,3 mmHg, salīdzinot ar 14,4/10,5 mmHg pēc 12 terapijas nedēļām ar 25 mg HCTZ. Enviage monoterapija bija droša un efektīva cukura diabēta slimniekiem ar hipertensiju.

Dati no kombinētas terapijas pētījumiem pieejami par Enviage lietošanu kopā ar diurētiku hidrohlortiazīdu, AKEI ramiprilu, kalcija kanālu blokatoru amlodipīnu, angiotenzīna receptoru antagonistu valsartānu un beta blokatoru atenololu. Šīm kombinācijām bija laba panesamība. Lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu un ramiprilu, Enviage bija papildus asinsspiedienu pazeminoša iedarbība. Pacienti, kuriem nebija adekvātas atbildes reakcijas uz 5 mg kalcija kanālu blokatoru amlodipīnu, Enviage 150 mg pievienošana samazināja asinsspiedienu līdzīgi kā palielinot amlodipīna devu līdz 10 mg, bet retāk izraisīja tūsku (2,1%, lietojot 150 mg aliskirēna /5 mg amlodipīna, salīdzinot ar 11,2% pēc 10 mg amlodipīna lietošanas). Speciālā pētījumā, kurā tika pētīta kombināciju efektivitāte terapijā, lietojot Enviage kopā ar angiotenzīna receptoru antagonistu valsartānu, tika panākta papildus antihipertensīva iedarbība.

Hipertensijas slimniekiem ar aptaukošanos bez adekvātas atbildes reakcijas uz 25 mg HCTZ, 300 mg Enviage pievienošana nodrošināja papildus asinsspiediena samazināšanos, kas bija līdzīga papildus terapijai ar 300 mg irbesartāna vai 10 mg amlodipīna. Cukura diabēta slimniekiem ar hipertensiju Enviage nodrošināja papildus asinsspiediena samazināšanos, kad to pievienoja ramiprilam, bet Enviage un ramiprila kombinācija retāk izraisīja klepu (1,8%) nekā ramiprils (4,7%).

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem nenovēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pacienti ar nekomplicētu hipertensiju, kuri tika ārstēti tikai ar Enviage, pārmērīgu hipotensiju novēroja retāk (0,1%). Hipotensija bija retāk (< 1%) arī pēc kombinētas terapijas ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski vairāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsītiena efektu.

3 mēnešu pētījumā, kurā piedalījās 302 pacienti ar vieglas formas stabilu sirds mazspēju, no kuriem visi saņēma standarta stabilas sirds mazspējas ārstēšanu kopā ar 150 mg Enviage, tika novērota laba panesamība. Enviage grupā novēroja B-tipa nātrijurētiskā peptīda (BNP) līmeņa pazemināšanos par 25% salīdzinot ar placebo grupu. Tomēr šī samazinājuma klīniskā nozīme nav zināma.

6 mēnešu pētījumā, kurā piedalījās 599 pacienti ar hipertensiju, 2. tipa diabētu un nefropātiju, no kuriem visi saņēma 100 mg losartāna un uzlabotu antihipertensīvu pamatterapiju, lietojot papildus Enviage 300 mg tika sasniegts albumīnu-kreatīna attiecības urīnā (UACR - *urinary albumin creatine ratio*) samazinājums par 20% (piemēram, no 58 mg/mmol līdz 46 mg/mmol). Pacientu skaita attiecība, kuriem UACR no sākotnējā līmeņa līdz gala uzstādījumam samazinājās vismaz par 50%, bija attiecīgi 24,7% un 12,5% Enviage un placebo grupā. Tā kā UACR līmeņa samazinājums neietekmē asinsspiedienu, tā klīniskā nozīme nav noskaidrota. Enviage neietekmē kreatinīna koncentrāciju serumā, tomēr tā lietošana saistīta palielinātu gadījumu skaitu (4,2% vs. 1,9% placebo) ar kālija koncentrācijas paaugstināšanos serumā $\geq 6,0$ mmol/l, lai gan tas ir statistiski nenozīmīgi.

Pašlaik nav zināms par Enviage pozitīvo ietekmi uz mirstību un kardiovaskulāru saslimstību, kā arī uz mērķorgānu bojājumiem.

Sirds elektrofizioloģija

Nejaušinātā, dubultklā, placebo un aktīvi kontrolētā pētījumā, izmantojot standarta un Holtera elektrokardiogrāfiju, netika konstatētas izmaiņas QT intervālā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 85% un AUC par 70%. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākumdevas lietošanas.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašo izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Metabolisms un eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (78%). Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4. Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/h.

Lineārā/nelineārā kinētika

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir lielāks nekā proporcionāla devas palielināšana. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās ievadīšanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Stabīlā stāvoklī nelineārā kinētika var būt vēl izteiktāka. Mehānisms, kas atbildīgs par lineārās kinētikas izmaiņām nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žults ceļu klīrensa piesātinājums.

Pacientu raksturojums

Aliskirēns ir efektīva, reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Gados vecākiem pacientiem (> 65 gadiem) AUC ir par 50% augstāks nekā gados jauniem pacientiem. Dzimums, ķermeņa masa un tautībai būtiski klīniski neietekmē aliskirēna farmakokinētiku.

Aliskirēna farmakokinētika tika vērtēta pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju. Aliskirēna relatīvais AUC un C_{max} personām ar nieru darbības traucējumiem bija robežās, kas 0,8 līdz 2 reizes pārsniedz līmeni veselām personām pēc vienreizējas devas lietošanas un līdzsvara stāvoklī. Šīs novērotās pārmaiņas tomēr nekorelēja ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpi. Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem Enviage sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jāievēro piesardzība.

Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu slimību aliskirēna farmakokinētika nebija nozīmīgi izmainīta. Tādējādi pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Kancerogenitāte tika izvērtēta 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām un 6 mēnešus ilgā pētījumā ar transgēnām pelēm. Kancerogenitāte netika konstatēta. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1 500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami. Lai gan aliskirēnam ir zināma kairinoša ietekme, klīniskos pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem noteiktās drošības robežas cilvēkiem, lietojot 300 mg devu, bija 9-11 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju izkārnījumos, vai 6 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju gļotādā, nekā kancerogenitātes pētījumā ar devu 250 mg/kg/dienā.

Aliskirēnam nenovēroja mutagēnu ietekmi *in vitro* un *in vivo* mutagenitātes pētījumos. Šīs pārbaudes ietvēra *in vitro* raudzes baktēriju un zīdītāju šūnās un *in vivo* novērtējumus žurkām.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar aliskirēnu neatklāja ar embriju vai augli saistītu toksicitāti vai teratogenitāti, žurkām lietojot devas līdz 600 mg/kg dienā vai trušiem 100 mg/kg dienā. Žurkām, lietojot devas līdz 250 mg/kg dienā, auglība, prenatalā un postnatalā attīstība netika traucēta. Žurkām un trušiem

lietotās devas nodrošināja sistēmiskas koncentrācijas, kas attiecīgi par 1–4 un 5 reizēm pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (300 mg).

Pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Krospovidons
Magnija stearāts
Mikrokristāliska celuloze
Povidons
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Hipromeloze
Makrogols
Talks
Melnais dzelzs oksīds (E 172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Titāna dioksīds (E 171)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PA/Alu/PVH blisteri

Iepakojumi, kas satur 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 vai 280 tabletes.

Iepakojumi, kas satur 84 (3x28), 98 (2x49) vai 280 (20x14) tabletes ir vairāku kastīšu iepakojumi.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/07/406/001-008

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

22.08.2007

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enviage 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (aliskiren) (hemifumarāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes

Gaiši sarkana, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete, ar uzdrukātu 'IU' uz vienas puses un 'NVR' uz otras puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ieteicamā Enviage deva ir 150 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kam neizdodas pietiekami kontrolēt asinsspiedienu, devu var palielināt līdz 300 mg vienu reizi dienā.

Nozīmīga antihipertensīvā iedarbība parādās divu nedēļu laikā (85-90%) pēc terapijas uzsākšanas ar 150 mg devu vienu reizi dienā.

Enviage var lietot atsevišķi vai kombinācijā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

Enviage ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Enviage.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2).

Gados vecāki pacienti (vecāki par 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.

Bērni (līdz 18 gadu vecumam)

Enviage nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par drošību un efektivitāti (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Angioneirotiskā tūska pēc aliskirēna lietošanas anamnēzē.

Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt apakšpunktu 4.6).

Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu, kurš ir spēcīgs P-glikoproteīna inhibitors, un citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem (hinidīnu un verapamilu), ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem, kuri lieto citus līdzekļus, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu (RAS), un/vai ar nieru darbības traucējumiem un/vai cukura diabētu, terapijas laikā ar aliskirēnu pastāv paaugstināts hiperkalijēmijas risks.

Aliskirēns jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju (Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA) III-IV funkcionālā klase).

Ja attīstās smaga un nepārejoša caureja, terapija ar Enviage jāpārtrauc.

Angioneirotiskā tūska

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, saņemti ziņojumi par angioneirotiskās tūskas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar aliskirēnu. Ja attīstās angioneirotiskā tūska, Enviage lietošanas nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana un uzraudzība līdz pilnīgai un ilgstošai simptomu izzušanai. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, nepieciešams ievadīt adrenalīnu. Turklāt jāveic visi nepieciešamie pasākumi, lai atbrīvotu pacienta elpceļus.

Pacienti ar nātrija un/vai šķidruma deficītu

Pacientiem ar izteiktu šķidruma un/vai sāls deficītu (piemēram, tiem, kas saņem lielas diurētiku devas) pēc Enviage terapijas uzsākšanas var rasties simptomātiska hipotensija. Pirms Enviage lietošanas šis stāvoklis jākorrigē vai terapiju jāuzsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Nieru darbības traucējumi

Klīniskos pētījumos Enviage nav pētīts hipertensijas slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss serumā $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ vai $1,70 \text{ mg/dl}$ sievietēm un $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ vai $2,00 \text{ mg/dl}$ vīriešiem un/vai aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums (GFĀ) $< 30 \text{ ml/min.}$), ar dialīzi anamnēzē, nefrotisko sindromu vai renovaskulāru hipertensiju. Ņemot vērā informācijas trūkumu par Enviage drošību, jāievēro piesardzība, lietojot hipertensijas slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, piesardzība jāievēro lietojot aliskirēnu pacientiem ar nieru darbības traucējumu predisponējošiem riska faktoriem, tādiem kā hipovolēmija (piemēram, asins zudums, smaga un ilgstoša caureja, ilgstoša vemšana utt.), sirds funkciju traucējumi, aknu vai nieru funkciju traucējumi. Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas, kas parasti bija atgriezeniska līdz ar ārstēšanas pārtraukšanu, gadījumiem riska grupas pacientiem, kuri lietoja aliskirēnu. Ja attīstās jebkādi nieru mazspējas simptomi, aliskirēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Nieru artērijas stenoze

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par Enviage lietošanu pacientiem ar vienpusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi. Tomēr, tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, kad šie pacienti ar nieru artēriju stenozi tiek ārstēti ar aliskirēnu, pastāv paaugstināts nieru darbības traucējumu, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja attīstās nieru mazspēja, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori

300 mg aliskirēna vienlaicīga lietošana ar 200 mg ketokonazola par 76% palielināja aliskirēna AUC, bet paredzams, ka P-gp inhibitoru, piemēram, ketokonazola koncentrācija audos palielinās vairāk nekā koncentrācija plazmā. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem, piemēram, ketokonazolu (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Enviage nav zināmas klīniski nozīmīgas mijiedarbības ar zālēm, ko parasti lieto hipertensijas vai cukura diabēta ārstēšanai.

Klīniskos farmakokinētikas pētījumos tika iekļauti tādi medikamenti, kā acenokumarols, atenolols, celekoksibs, pioglitazons, alopurinols, izosorbīda-5-mononitrāts, ramiprils un hidrohlortiazīds. Mijiedarbība ar šiem medikamentiem netika konstatēta.

Aliskirēna vienlaicīga lietošana ar valsartānu ($\downarrow$ 28%), metformīnu ($\downarrow$ 28%), amlodipīnu ($\uparrow$ 29%) vai cimetidīnu ($\uparrow$ 19%) izraisīja Enviage $C_{\max}$ vai AUC pārmaiņas par 20–30%. Lietojot kopā ar atorvastatīnu, Enviage AUC un $C_{\max}$ līdzsvara stāvoklī palielinājās par 50%. Vienlaicīga lietošana ar Enviage neizraisīja nozīmīgu ietekmi uz atorvastatīna, valsartāna, metformīna vai amlodipīna farmakokinētiku. Tādēļ nav nepieciešama Enviage vai šo vienlaikus lietoto zāļu devas pielāgošana.

Enviage var nedaudz samazināt digoksīna biopieejamību.

Sākotnējie dati norāda, ka irbesartāns var samazināt Enviage AUC un $C_{\max}$.

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka P-gp ir Enviage biopieejamības galvenā determinante. Tādēļ P-gp induktori (asinszāles preparāti, rifampicīns) var samazināt Enviage biopieejamību.

Mijiedarbība ar CYP450

Aliskirēns neinhibē CYP450 izoenzīmus (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A). Aliskirēns neinducē CYP3A4. Tādēļ nav paredzama aliskirēna ietekme uz substanču sistēmisko iedarbību, kas šos enzīmus inhibē vai inducē, vai ko tie metabolizē. Aliskirēnu minimāli metabolizē citohroma P450 enzīmi. Tādēļ nav sagaidāma CYP450 izoenzīmu inhibīcijas vai indukcijas izraisīta mijiedarbība. Tomēr CYP3A4 inhibitori bieži mijiedarbojas ar P-gp. Lietojot aliskirēnu kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, kuri arī inhibē P-gp, sagaidāma aliskirēna iedarbības pastiprināšanās (skatīt zemāk „Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu”).

Mijiedarbība ar P-glikoproteīnu

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ir galvenā sistēma, kas atbild par aliskirēna uzsūkšanos zarnu traktā un izdalīšanos ar žulti. Tādēļ P-gp induktori (asinszāles preparāti, rifampicīns) var samazināt Enviage biopieejamību. Lai gan nav pierādīts pētījumos ar aliskirēnu, tomēr zināms, ka P-gp regulē arī vairāku substrātu nonākšanu audos un P-gp inhibitori var palielināt attiecību starp koncentrāciju audos un koncentrāciju plazmā. Tādēļ P-gp inhibitori koncentrāciju audos var palielināt vairāk nekā koncentrāciju plazmā. Zāļu mijiedarbības iespējamība P-gp sistēmā ir tieši atkarīga no šī transportmehānisma inhibīcijas pakāpes.

P-gp substrāti vai vāji inhibitori

Nav novērota izteikta mijiedarbība ar atenololu, digoksīnu, amlodipīnu vai cimetidīnu. Lietojot kopā ar atorvastatīnu (80 mg), līdzsvara stāvoklī aliskirēna (300 mg) AUC un C_{max} palielinājās par 50%.

Vidēji spēcīgi P-gp inhibitori

Lietojot ketokonazolu (200 mg) kopā ar aliskirēnu (300 mg), aliskirēna koncentrācija plazmā (AUC un C_{max}) palielinājās par 80%. Preklīniskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga Enviage un ketokonazola lietošana uzlabo Enviage uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un mazina izdalīšanos ar žulti. Sagaidāms, ka aliskirēna koncentrācijas izmaiņas plazmā, lietojot to kopā ar ketokonazolu nepārsniegs robežas, kas tiktu sasniegtas, lietojot dubultu aliskirēna devu. Kontrolētos klīniskos pētījumos pierādīts, ka aliskirēna devām līdz 600 mg vai devām, kas divas reizes pārsniedz augstāko ieteicamo terapeitisko devu, ir laba panesamība. Tomēr sagaidāms, kad P-gp inhibitoru koncentrācija audos palielināsies vairāk nekā koncentrācija plazmā. Tādēļ jāievēro piesardzība, aliskirēnu lietojot kopā ar ketokonazolu vai citiem vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (itakonazolu, klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, amiodaronu).

Spēcīgi P-gp inhibitori

Vienas devas zāļu mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem indivīdiem pierādīts, ka ciklosporīns (200 un 600 mg) palielina aliskirēna 75 mg C_{max} aptuveni 2,5-reizes un AUC aptuveni 5-reizes. Lietojot lielākas aliskirēna devas, iespējams lielāks koncentrācijas pieaugums. Tādēļ aliskirēna un spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana vienlaicīgi ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Furosemīds

Lietojot aliskirēnu vienlaikus ar furosemīdu, tā AUC un C_{max} samazinājās par attiecīgi 28% un 49%. Tādēļ, uzsākot un pielāgojot furosemīda terapiju, ieteicams kontrolēt iedarbību, lai izvairītos no iespējamās nepietiekamas devas lietošanas klīniskās situācijās ar šķidruma pārslodzi.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)

Tāpat kā lietojot citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, NPL var samazināt aliskirēna antihipertensīvo iedarbību. Dažiem pacientiem ar nomāktu nieru funkciju (pacientiem ar dehidratāciju vai gados vecākiem pacientiem) aliskirēna lietošana kopā ar NPL var izraisīt tālāku nieru funkciju pasliktināšanos, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ, lietojot aliskirēnu kopā ar NPL, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Kālija preparāti un kāliju saudzējošas diurētikas

Ņemot vērā pieredzi par citu vielu, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, lietošanu, vienlaikus lietošana ar kāliju aizturošām diurētiskām, kālija preparātiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām vielām, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīnu), var paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Ja šādu zāļu vienlaikus lietošana ir nepieciešama, ieteicams ievērot piesardzību.

Greipfrūtu sula

Datu trūkuma dēļ nevar izslēgt iespējamu mijiedarbību starp greipfrūtu sulu un aliskirēnu. Greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Enviage.

Varfarīns

Enviage ietekme uz varfarīna farmakokinētisku nav pētīta.

Lietošana kopā ar uzturu

Lietojot Enviage kopā ar uzturu, kurā ir augsts tauku saturs, būtiski samazinās tā uzsūkšanās.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Nav datu par aliskirēna lietošanu grūtniecēm. Enviage nebija teratogēns žurkām vai trušiem (skatīt apakšpunktu 5.3). Citas vielas, kas darbojas tieši uz RAS, izraisīja nopietnas augļa kroplības un jaundzimušo nāvi. Tāpat kā jebkuras zāles, kas iedarbojas tieši uz RAS, Enviage nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, kā arī tā lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.3). Veselības aprūpes speciālistiem, kas ordinē jebkādas līdzekļus ar ietekmi uz RAS, jābrīdina sievietes fertīlajā vecumā par iespējamo risku, lietojot šos līdzekļus grūtniecības laikā. Ja terapijas laikā tiek atklāta grūtniecība, Enviage lietošana attiecīgi jāpārtrauc.

Zīdīšana

Nav zināms, vai aliskirēns izdalās cilvēka mātes pienā. Enviage izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā. Tādēļ to nav ieteicams lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot iekārtas, jāatceras, ka jebkuru antihipertensīvo līdzekļu terapijas laikā dažkārt var rasties reibonis vai nespēks. Enviage nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Enviage drošība tika novērtēta vairāk nekā 7 800 pacientiem, to vidū vairāk nekā 2 300 pacientiem, kuri ārstēti ilgāk par 6 mēnešiem, un vairāk nekā 1 200 pacientiem, kuri ārstēti ilgāk par 1 gadu. Netika pierādīta blakusparādību biežuma saistība ar dzimumu, vecumu, ķermeņa masas indeksu, rasi vai tautību. Terapijā ar Enviage, lietojot līdz 300 mg devas, kopējais blakusparādību rašanās biežums bija līdzīgs placebo. Blakusparādības parasti bija vieglas un pārejošas, un to dēļ terapija bija jāpārtrauc tikai retos gadījumos. Biežākā nevēlamā blakusparādība bija caureja.

Klepus rašanās biežums placebo grupas (0,6%) un Enviage grupas (0,9%) pacientiem bija līdzīgs.

Nevēlamās blakusparādības (1. tabula) ir sakārtotas pēc to rašanās biežuma, sākot ar biežākajām, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$), ieskaitot atsevišķus gadījumus. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	caureja
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk:	izsitumi
Reti:	angioneirotiskā tūska

Terapijas laikā ar Enviage konstatēti angioneirotiskās tūsкас gadījumi. Kontrolētos klīniskajos pētījumos, terapijas laikā ar Enviage, angioneirotiskā tūsка attīstījās retos gadījumos, un tās biežums bija līdzīgs kā placebo vai hidrohlortiazīda grupā. Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par angioneirotiskās tūsкас gadījumiem (biežums nav zināms). Gadījumā, ja attīstās jebkādi simptomi, kas liecina par alerģisku

reakciju (īpaši jāpievērš uzmanība apgrūtinātai elpošanai vai apgrūtinātai rīšanai, vai sejas, ekstremitāšu, acu, lūpu un/vai mēles tūskai), pacientiem jāpārtrauc ārstēšana un jāsazinās ar savu ārstu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Laboratoriskās atrades

Kontrolētos klīniskos pētījumos Enviage lietošana dažkārt izraisīja klīniski nozīmīgas standarta laboratorisko rādītāju pārmaiņas. Klīniskos pētījumos ar hipertensijas slimniekiem Enviage nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējā holesterīna, augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni, triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, glikozes līmeni tukšā dūšā vai urīnskābes līmeni.

Hemoglobīns un hematokrīts: tika novērota neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa mazināšanās (vidējā samazināšanās attiecīgi par aptuveni 0,05 mmol/l un 0,16 tilp.%). Neviens pacients nepārtrauca terapiju anēmijas dēļ. Šāda ietekme novērojama arī lietojot citus līdzekļus, kas ietekmē renīna-angiotenzīna sistēmu, piemēram, angiotenzīnu konvertējošo enzīma inhibitorus (AKEI) un angiotenzīna receptoru blokatorus.

Kālija līmenis serumā: kālija līmeņa palielināšanās serumā bija neliela un attīstījās retos gadījumos pacientiem ar esenciālu hipertensiju, kuri tika ārstēti tikai ar Enviage (0,9%, salīdzinot ar 0,6% placebo grupā). Tomēr vienā pētījumā, kur Enviage tika lietots kombinācijā ar AKE inhibitoru cukura diabēta slimniekiem, kālija līmeņa palielināšanās serumā novēroja biežāk (5,5%). Tādēļ, līdzīgi kā citu uz RAS sistēmu darbojošos zāļu gadījumā, pacientiem ar cukura diabētu, nieru darbības traucējumiem vai sirds mazspēju nepieciešams veikt regulāru elektrolītu līmeņa un nieru darbības kontroli.

Pēc reģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nieru funkcijas traucējumiem un akūtas nieru mazspējas gadījumiem riska grupas pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Dati par pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežoti. Iespējamākās pārdozēšanas izpausmes varētu būt hipotensija, ko izraisa aliskirēna antihipertensīvā darbība. Ja rodas simptomātiska hipotensija, jāsāk uzturoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: renīna inhibitori, ATĶ kods: C09XA02

Aliskirēns ir iekšķīgi lietojams, aktīvs, nepeptīdu, spēcīgs un selektīvs tiešs cilvēka renīna inhibitors.

Inhibējot enzīmu renīnu, aliskirēns inhibē RAS aktivēšanās brīdī, bloķējot angiotenzinogēna pārvēršanos par angiotenzīnu I un samazinot angiotenzīna I un angiotenzīna II līmeņus. Citi līdzekļi, kas inhibē RAS (AKEI un angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB)), izraisa kompensatoru renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (PRA), bet terapija ar aliskirēnu mazina PRA hipertensijas slimniekiem par aptuveni 50–80%. Līdzīga mazināšanās tika atklāta, kombinējot aliskirēnu ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem. Šobrīd iedarbības uz PRA atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Hipertensija

Hipertensijas slimniekiem 150 mg un 300 mg Enviage devu lietošana vienreiz dienā nodrošināja no devas atkarīgu gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena mazināšanos, kas saglabājās visu 24 stundu ilgo devas lietošanas starplaiku (saglabājot terapeitisko ieguvumu agri no rīta) ar vidējās maksimālās pret minimālās diastoliskās atbildes reakcijas attiecību līdz 98% pēc 300 mg devas lietošanas. Pēc 2 nedēļām novēroja 85–90% no maksimālās asinsspiediena mazinošās iedarbības. Asinsspiediena mazinošā

iedarbība saglabājās ilgstošas terapijas laikā un nebija atkarīga no vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa un tautības. Enviage ir pētīts 1 864 pacientiem vecākiem par 65 gadiem un 426 pacientiem vecākiem par 75 gadiem.

Enviage monoterapijas pētījumos pierādīts, ka asinsspiedienu mazinošā iedarbība ir līdzīga kā citām antihipertensīvo līdzekļu grupas zālēm, to vidū AKEI un ARB. Salīdzinot ar diurētiku (hidrohlorotiazīdu - HCTZ), Enviage 300 mg mazināja sistolisko/diastolisko asinsspiedienu par 17,0/12,3 mmHg, salīdzinot ar 14,4/10,5 mmHg pēc 12 terapijas nedēļām ar 25 mg HCTZ. Enviage monoterapija bija droša un efektīva cukura diabēta slimniekiem ar hipertensiju.

Dati no kombinētas terapijas pētījumiem pieejami par Enviage lietošanu kopā ar diurētiku hidrohlortiazīdu, AKEI ramiprilu, kalcija kanālu blokatoru amlodipīnu, angiotenzīna receptoru antagonistu valsartānu un beta blokatoru atenololu. Šīm kombinācijām bija laba panesamība. Lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu un ramiprilu, Enviage bija papildus asinsspiedienu pazeminoša iedarbība. Pacientiem, kuriem nebija adekvātas atbildes reakcijas uz 5 mg kalcija kanālu blokatoru amlodipīnu, Enviage 150 mg pievienošana samazināja asinsspiedienu līdzīgi kā palielinot amlodipīna devu līdz 10 mg, bet retāk izraisīja tūsku (2,1%, lietojot 150 mg amlodipīna /5 mg amlodipīna, salīdzinot ar 11,2% pēc 10 mg amlodipīna lietošanas). Speciālā pētījumā, kurā tika pētīta kombināciju efektivitāte terapijā, lietojot Enviage kopā ar angiotenzīna receptoru antagonistu valsartānu, tika panākta papildus antihipertensīva iedarbība.

Hipertensijas slimniekiem ar aptaukošanos bez adekvātas atbildes reakcijas uz 25 mg HCTZ, 300 mg Enviage pievienošana nodrošināja papildus asinsspiediena samazināšanos, kas bija līdzīga papildus terapijai ar 300 mg irbesartāna vai 10 mg amlodipīna. Cukura diabēta slimniekiem ar hipertensiju Enviage nodrošināja papildus asinsspiediena samazināšanos, kad to pievienoja ramiprilam, bet Enviage un ramiprila kombinācija retāk izraisīja klepu (1,8%) nekā ramiprils (4,7%).

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem nenovēroja pirmās devas izraisītu hipotensiju un ietekmi uz pulsa ātrumu. Pacientiem ar nekomplīcētu hipertensiju, kuri tika ārstēti tikai ar Enviage, pārmērīgu hipotensiju novēroja retāk (0,1%). Hipotensija bija retāk (< 1%) arī pēc kombinētas terapijas ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski vairāku nedēļu laikā atgriezās sākumstāvoklī, neradot asinsspiediena vai PRA atsītienu efektu.

3 mēnešu pētījumā, kurā piedalījās 302 pacienti ar vieglas formas stabilu sirds mazspēju, no kuriem visi saņēma standarta stabilas sirds mazspējas ārstēšanu kopā ar 150 mg Enviage, tika novērota laba panesamība. Enviage grupā novēroja B-tipa nātrijurētiskā peptīda (BNP) līmeņa pazemināšanos par 25% salīdzinot ar placebo grupu. Tomēr šī samazinājuma klīniskā nozīme nav zināma.

6 mēnešu pētījumā, kurā piedalījās 599 pacienti ar hipertensiju, 2. tipa diabētu un nefropātiju, no kuriem visi saņēma 100 mg losartāna un uzlabotu antihipertensīvu pamatterapiju, lietojot papildus Enviage 300 mg tika sasniegts albumīnu-kreatīna attiecības urīnā (UACR - *urinary albumin creatine ratio*) samazinājums par 20% (piemēram, no 58 mg/mmol līdz 46 mg/mmol). Pacientu skaita attiecība, kuriem UACR no sākotnējā līmeņa līdz gala uzstādījumam samazinājās vismaz par 50%, bija attiecīgi 24,7% un 12,5% Enviage un placebo grupā. Tā kā UACR līmeņa samazinājums neietekmē asinsspiedienu, tā klīniskā nozīme nav noskaidrota. Enviage neietekmē kreatinīna koncentrāciju serumā, tomēr tā lietošana saistīta palielinātu gadījumu skaitu (4,2% vs. 1,9% placebo) ar kālija koncentrācijas paaugstināšanos serumā $\geq 6,0$ mmol/l, lai gan tas ir statistiski nenozīmīgi.

Pašlaik nav zināms par Enviage pozitīvo ietekmi uz mirstību un kardiovaskulāru saslimstību, kā arī uz mērķorgānu bojājumiem.

Sirds elektrofizioloģija

Nejaušinātā, dubultaklā, placebo un aktīvi kontrolētā pētījumā, izmantojot standarta un Holtera elektrokardiogrāfiju, netika konstatētas izmaiņas QT intervālā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas uzsūkšanās aliskirēna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-3 stundām. Aliskirēna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 2-3%. Uzturs ar augstu tauku saturu samazina C_{max} par 85% un AUC par 70%. Koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta 5-7 dienas pēc lietošanas vienu reizi dienā, un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 2 reizes lielāka nekā pēc sākumdevas lietošanas.

Izkliede

Pēc intravenozas lietošanas vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 135 litri, kas liecina par aliskirēna plašo izplatīšanos ekstravaskulārajā telpā. Aliskirēns mēreni (47-51%) un neatkarīgi no koncentrācijas saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Metabolisms un eliminācija

Eliminācijas vidējais pusperiods ir aptuveni 40 stundas (34-41 stundu robežās). Aliskirēns galvenokārt izdalās nesaistītā veidā ar izkārnījumiem (78%). Aptuveni 1,4% no kopējās iekšķīgi lietotās devas tiek metabolizēti. Par šo metabolismu ir atbildīgs enzīms CYP3A4. Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 0,6% no devas atrodami urīnā. Pēc intravenozas lietošanas vidējais plazmas klīrenss ir aptuveni 9 l/h.

Lineārā/nelineārā kinētika

Aliskirēna iedarbības pieaugums ir lielāks nekā proporcionāla devas palielināšana. Pēc vienreizējas devas 75-600 mg robežās ievadīšanas, 2-kārtīga devas palielināšana izraisīja attiecīgi ~2,3 un 2,6 kārtīgu AUC un C_{max} pieaugumu. Stabīlā stāvoklī nelineārā kinētika var būt vēl izteiktāka. Mehānisms, kas atbildīgs par lineārās kinētikas izmaiņām nav noskaidrots. Iespējamais mehānisms ir mediatoru piesātinājums absorbcijas vietā vai aknu un žults ceļu klīrensa piesātinājums.

Pacientu raksturojums

Aliskirēns ir efektīva, reizi dienā lietojama antihipertensīva terapija pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, ķermeņa masas indeksa un tautības.

Gados vecākiem pacientiem (> 65 gadiem) AUC ir par 50% augstāks nekā gados jauniem pacientiem. Dzimums, ķermeņa masa un tautībai būtiski klīniski neietekmē aliskirēna farmakokinētiku.

Aliskirēna farmakokinētika tika vērtēta pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju. Aliskirēna relatīvais AUC un C_{max} personām ar nieru darbības traucējumiem bija robežās, kas 0,8 līdz 2 reizes pārsniedz līmeni veselām personām pēc vienreizējas devas lietošanas un līdzsvara stāvoklī. Šīs novērotās pārmaiņas tomēr nekorelēja ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpi. Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem Enviage sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jāievēro piesardzība.

Pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu slimību aliskirēna farmakokinētika nebija nozīmīgi izmainīta. Tādējādi pacientiem ar vieglas līdz smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem aliskirēna sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Kancerogenitāte tika izvērtēta 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām un 6 mēnešus ilgā pētījumā ar transgēnām pelēm. Kancerogenitāte netika konstatēta. Viens konstatētais resnās zarnas adenomas un viens aklās zarnas adenokarcinomas gadījums žurkām, lietojot devu 1 500 mg/kg dienā, nebija statistiski ticami. Lai gan aliskirēnam ir zināma kairinoša ietekme, klīniskos pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem noteiktās drošības robežas cilvēkiem, lietojot 300 mg devu, bija 9-11 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju izkārnījumos, vai 6 reizes lielākas, pamatojoties uz koncentrāciju gļotādā, nekā kancerogenitātes pētījumā ar devu 250 mg/kg/dienā.

Aliskirēnam nenovēroja mutagēnu ietekmi *in vitro* un *in vivo* mutagenitātes pētījumos. Šīs pārbaudes ietvēra *in vitro* raudzes baktēriju un zīdītāju šūnās un *in vivo* novērtējumus žurkām.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar aliskirēnu neatklāja ar embriju vai augli saistītu toksicitāti vai teratogenitāti, žurkām lietojot devas līdz 600 mg/kg dienā vai trušiem 100 mg/kg dienā. Žurkām, lietojot devas līdz 250 mg/kg dienā, auglība, prenatalā un postnatalā attīstība netika traucēta. Žurkām un trušiem lietotās devas nodrošināja sistēmiskas koncentrācijas, kas attiecīgi par 1–4 un 5 reizēm pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (300 mg).

Pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību neuzrādīja nekādas centrālās nervu sistēmas, elpošanas sistēmas vai sirds-asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības. Rezultāti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija saistīti ar jau zināmo lokāla kairinājuma iespējamību vai paredzamo aliskirēna farmakoloģisko iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Krospovidons
Magnija stearāts
Mikrokristāliska celuloze
Povidons
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Hipromeloze
Makrogols
Talks
Melnais dzelzs oksīds (E 172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Titāna dioksīds (E 171)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PA/Alu/PVH blisteri

Iepakojumi, kas satur 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 vai 280 tabletes.

Iepakojumi, kas satur 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) vai 280 (20x14) tabletes ir vairāku kastīšu iepakojumi.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/07/406/011-016

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

22.08.2007

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Recepšu zāles.

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kā tas aprakstīts 8.0 versijā, kas uzrādīta Reģistrācijas pieteikuma 1.8.1. modulī.

Riska vadības plāns

Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzņemas veikt pētījumus un papildus farmakovigilances pasākumus, kas sīkāk norādīti reģistrācijas apliecības pieteikuma moduļa 1.8.2. 2007. gada 30. maija apstiprinātajā riska vadības plānā (*Risk Management Plan* - RMP), un veikt atbilstošus RMP papildinājumus, saskaņojot tos ar CHMP.

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām par cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmu, papildināts Riska vadības plāns jāiesniedz kopā ar nākamo Periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Bez tam papildināts RMP jāiesniedz sekojošos gadījumos:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt pašreizējo drošības specifiskāciju, Farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
- 60 dienu laikā pēc svarīga (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rādītāja sasniegšanas;
- pēc EMEA pieprasījuma.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Vaistinis preparāts neberegistrēots

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enviage 150 mg apvalkotās tabletes

Aliskiren

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Enviage 150 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

BLISTERS (KALENDĀRS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enviage 150 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enviage 150 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
Iepakojums, kas satur 20 iepakojumus pa 14 tabletēm.
28 apvalkotās tabletes
Iepakojums, kas satur 3 iepakojumus pa 28 tabletēm.
49 apvalkotās tabletes
Iepakojums, kas satur 2 iepakojumus pa 49 tabletēm.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Enviage 150 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enviage 150 mg apvalkotās tabletes

Aliskiren

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

84 apvalkotās tabletes

Iepakojums, kas satur 3 iepakojumus pa 28 tabletēm.

98 apvalkotās tabletes.

Iepakojums, kas satur 2 iepakojumus pa 49 tabletēm

280 apvalkotās tabletes

Iepakojums, kas satur 20 iepakojumus pa 14 tabletēm

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Enviage 150 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enviage 300 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Enviage 300 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

BLISTERS (KALENDĀRS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enviage 300 mg apvalkotās tabletes
Aliskiren

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enviage 300 mg apvalkotās tabletes

Aliskiren

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes

Iepakojums, kas satur 20 iepakojumus pa 14 tabletēm.

28 apvalkotās tabletes

Iepakojums, kas satur 3 iepakojumus pa 28 tabletēm.

30 apvalkotās tabletes

Iepakojums, kas satur 3 iepakojumus pa 30 tabletēm.

49 apvalkotās tabletes

Iepakojums, kas satur 2 iepakojumus pa 49 tabletēm.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KARTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Enviage 300 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enviage 300 mg apvalkotās tabletes

Aliskiren

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

84 apvalkotās tabletes

Iepakojums, kas satur 3 iepakojumus pa 28 tabletēm.

90 apvalkotās tabletes

Iepakojums, kas satur 3 iepakojumus pa 30 tabletēm.

98 apvalkotās tabletes.

Iepakojums, kas satur 2 iepakojumus pa 49 tabletēm

280 apvalkotās tabletes

Iepakojums, kas satur 20 iepakojumus pa 14 tabletēm

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KARTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Enviage 300 mg

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Enviage 150 mg apvalkotās tabletes *Aliskiren*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Enviage un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Enviage lietošanas
3. Kā lietot Enviage
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Enviage
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR ENVIAGE UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Enviage pieder jaunai zāļu grupai, ko sauc par renīna inhibitoriem. Enviage palīdz pazemināt augstu asinsspiedienu. Renīna inhibitori samazina organisma izdalītā angiotenzīna II daudzumu. Angiotenzīns II izraisa asinsvadu sašaurināšanos, kas paaugstina asinsspiedienu. Angiotenzīna II daudzuma samazināšana ļauj asinsvadiem atslābt, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.

Augsts asinsspiediens palielina sirds un artēriju slodzi. Ja tas turpinās ilgāku laiku, var tikt bojāti smadzeņu, sirds un nieru asinsvadi un attīstīties insults, sirds mazspēja, miokarda infarkts vai nieru mazspēja. Asinsspiediena samazināšana līdz normālam līmenim mazina šo traucējumu attīstības risku.

2. PIRMS ENVIAGE LIETOŠANAS

Nelietojiet Enviage šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret aliskirēnu vai kādu citu Enviage sastāvdaļu. Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, vaicājiest padomu savam ārstam;
- ja Jums jau kādreiz bijusi angioneirotiskā tūska (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums) pēc aliskirēna lietošanas;
- pēdējos 6 grūtniecības mēnešos vai ja zīdāt bērnu skatiet „Grūtniecība un zīdīšanas periods”;
- ja lietojat ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā) vai verapamilu (zāles, ko lieto, lai samazinātu asinsspiedienu, uzlabotu sirds darbības ritmu vai ārstētu stenokardiju), vai hinidīnu (zāles, ko lieto, lai uzlabotu sirds darbības ritmu).

Īpaša piesardzība, lietojot Enviage, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jūs lietojat diurētikas (zāles, ko sauc arī par urīndzenošām tabletēm, kas Jums palielina izdalītā urīna daudzumu);
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums attīstās angioneirotiskā tūska (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums).

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums, pastāstiet par to ārstam pirms Enviage lietošanas.

Enviage lietošana bērniem un pusaudžiem nav ieteicama.

Pacientiem vecākiem par 65 gadiem nav īpašu ieteikumu par devām.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus, ja lietojat kādu no šīm zālēm:

- zāles, kas paaugstina kālija līmeni Jūsu asinīs (piemēram, kāliju aizturošas diurētikas, kāliju saturošus preparātus);
- furosemīdu – zāles, kas pieder diurētiku grupai jeb t.s. urīndzenošiem līdzekļiem, ko Jums lieto urīna daudzuma palielināšanai;
- ketokonazolu – zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai.
- noteikta tipa zāles, ko sauc par nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Enviage lietošana kopā ar uzturu

Enviage ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot Enviage kopā ar greipfrūtu sulu.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nelietojiet Enviage, ja esat grūtniece. Ja Jūs domājat, ka Jums var būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, svarīgi nekavējoties pastāstīt par to ārstam. Enviage lietošanas laikā nedrīkst zīdīt bērnu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jums var būt reibonis, kas var ietekmēt koncentrēšanās spējas. Pirms transportlīdzekļa vadīšanas, mehānismu apkalpošanas vai citu darbību, kam nepieciešama uzmanība, veikšanas, Jums jāpārlicinās par savu atbildes reakciju uz Enviage iedarbību.

3. KĀ LIETOT ENVIAGE

Vienmēr lietojiet Enviage tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Cilvēki, kam ir augsts asinsspiediens, bieži nepamana nekādas pazīmes. Daudzi var justies pietiekami labi. Tādēļ ir ļoti svarīgi, lai Jūs lietotu savas zāles tieši tā, kā Jums to norādījis ārsts, lai gūtu labākos rezultātus un samazinātu blakusparādību risku. Apmeklējiet plānotās ārsta vizītes arī tad, ja jūtaties labi.

Parastā sākumdeva ir viena 150 mg tablete vienu reizi dienā.

Atkarībā no tā, kāda ir Jūsu atbildes reakcija uz terapiju, Jūsu ārsts var nozīmēt Jums augstāku devu – vienu 300 mg tableti vienu reizi dienā. Jūsu ārsts var nozīmēt Enviage kopā ar citām zālēm, ko lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai.

Ievadišanas veids

Tabletes ieteicams lietot, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens. Jums jālieto Enviage vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot Enviage kopā ar greipfrūtu sulu.

Ja esat lietojis Enviage vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši lietojis pārāk daudz Enviage tablešu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Enviage

Ja esat aizmirsis lietot Enviage, izdariet to, tiklīdz atceraties, un tad nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā. Taču, ja tuvojās nākamās devas lietošanas laiks, vienkārši lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Enviage var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži (novēro mazāk nekā 1 no 10 pacientiem): caureja.

Retāk (novēro mazāk nekā 1 no 100 pacientiem): ādas izsitumi.

Reti (novēro mazāk nekā 1 no 1 000 pacientiem): angioneirotiskā tūska (apgrūtināta elpošana vai rīšana, vai sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums).

Nav zināmi (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem): nieru darbības traucējumi.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām pastāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT ENVIAGE

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Enviage pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Enviage satur

- Aktīvā viela ir 150 mg aliskirēna (hemifumarāta formā).
- Citas sastāvdaļas ir krospovidons, hipromeloze, magnija stearāts, makrogols, mikrokristāliska celuloze, povidons, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, talks, titāna dioksīds (E 171), melnais dzelzs oksīds (E 172), sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

Enviage ārējais izskats un iepakojums

Enviage 150 mg apvalkotā tabletes ir gaiši rozā, abpusēji izliektas, apaļas tabletes, ar uzdrukātu 'IL' uz vienas puses un 'NVR' uz otras puses.

Enviage pieejams iepakojumos, kas satur 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 vai 280 tabletes. Iepakojumi, kas satur 84 (3x28), 98 (2x49) vai 280 (20x14) tabletes ir vairāku kastīšu iepakojumi. Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας 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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Enviage 300 mg apvalkotās tabletes *Aliskiren*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Enviage un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Enviage lietošanas
3. Kā lietot Enviage
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Enviage
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR ENVIAGE UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Enviage pieder jaunai zāļu grupai, ko sauc par renīna inhibitoriem. Enviage palīdz pazemināt augstu asinsspiedienu. Renīna inhibitori samazina organisma izdalītā angiotenzīna II daudzumu. Angiotenzīns II izraisa asinsvadu sašaurināšanos, kas paaugstina asinsspiedienu. Angiotenzīna II daudzuma samazināšana ļauj asinsvadiem atslābt, tādējādi pazeminot asinsspiedienu.

Augsts asinsspiediens palielina sirds un artēriju slodzi. Ja tas turpinās ilgāku laiku, var tikt bojāti smadzeņu, sirds un nieru asinsvadi un attīstīties insults, sirds mazspēja, miokarda infarkts vai nieru mazspēja. Asinsspiediena samazināšana līdz normālam līmenim mazina šo traucējumu attīstības risku.

2. PIRMS ENVIAGE LIETOŠANAS

Nelietojiet Enviage šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret aliskirēnu vai kādu citu Enviage sastāvdaļu. Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, vaicājiest padomu savam ārstam;
- ja Jums jau kādreiz bijusi angioneirotiskā tūska (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums) pēc aliskirēna lietošanas;
- pēdējos 6 grūtniecības mēnešos vai ja zīdāt bērnu skatiet „Grūtniecība un zīdīšanas periods”;
- ja lietojat ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā) vai verapamilu (zāles, ko lieto, lai samazinātu asinsspiedienu, uzlabotu sirds darbības ritmu vai ārstētu stenokardiju), vai hinidīnu (zāles, ko lieto, lai uzlabotu sirds darbības ritmu).

Īpaša piesardzība, lietojot Enviage, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jūs lietojat diurētikas (zāles, ko sauc arī par urīndzenošām tabletēm, kas Jums palielina izdalītā urīna daudzumu);
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums attīstās angioneirotiskā tūska (apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums).

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums, pastāstiet par to ārstam pirms Enviage lietošanas.

Enviage lietošana bērniem un pusaudžiem nav ieteicama.

Pacientiem vecākiem par 65 gadiem nav īpašu ieteikumu par devām.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus, ja lietojat kādu no šīm zālēm:

- zāles, kas paaugstina kālija līmeni Jūsu asinīs (piemēram, kāliju aizturošas diurētikas, kāliju saturošus preparātus);
- furosemīdu – zāles, kas pieder diurētiku grupai jeb t.s. urīndzenošiem līdzekļiem, ko Jums lieto urīna daudzuma palielināšanai;
- ketokonazolu – zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai.
- noteikta tipa zāles, ko sauc par nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Enviage lietošana kopā ar uzturu

Enviage ieteicams lietot vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot Enviage kopā ar greipfrūtu sulu.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nelietojiet Enviage, ja esat grūtniece. Ja Jūs domājat, ka Jums var būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, svarīgi nekavējoties pastāstīt par to ārstam. Enviage lietošanas laikā nedrīkst zīdīt bērnu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jums var būt reibonis, kas var ietekmēt koncentrēšanās spējas. Pirms transportlīdzekļa vadīšanas, mehānismu apkalpošanas vai citu darbību, kam nepieciešama uzmanība, veikšanas, Jums jāpārlicinās par savu atbildes reakciju uz Enviage iedarbību.

3. KĀ LIETOT ENVIAGE

Vienmēr lietojiet Enviage tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Cilvēki, kam ir augsts asinsspiediens, bieži nepamana nekādas pazīmes. Daudzi var justies pietiekami labi. Tādēļ ir ļoti svarīgi, lai Jūs lietotu savas zāles tieši tā, kā Jums to norādījis ārsts, lai gūtu labākos rezultātus un samazinātu blakusparādību risku. Apmeklējiet plānotās ārsta vizītes arī tad, ja jūtaties labi.

Parastā sākumdeva ir viena 150 mg tablete vienu reizi dienā.

Atkarībā no tā, kāda ir Jūsu atbildes reakcija uz terapiju, Jūsu ārsts var nozīmēt Jums augstāku devu – vienu 300 mg tableti vienu reizi dienā. Jūsu ārsts var nozīmēt Enviage kopā ar citām zālēm, ko lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai.

Ievadišanas veids

Tabletes ieteicams lietot, uzdzertot nelielu ūdeni. Jums jālieto Enviage vienu reizi dienā kopā ar vieglu maltīti, vēlams vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Jūs nedrīkstat lietot Enviage kopā ar greipfrūtu sulu.

Ja esat lietojis Enviage vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši lietojis pārāk daudz Enviage tablešu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Enviage

Ja esat aizmirsis lietot Enviage, izdariet to, tiklīdz atceraties, un tad nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā. Taču, ja tuvojās nākamās devas lietošanas laiks, vienkārši lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Enviage var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži (novēro mazāk nekā 1 no 10 pacientiem): caureja.

Retāk (novēro mazāk nekā 1 no 100 pacientiem): ādas izsitumi.

Reti (novēro mazāk nekā 1 no 1 000 pacientiem): angioneirotiskā tūska (apgrūtināta elpošana vai rīšana, vai sejas, roku un kāju, acu, lūpu un/vai mēles pietūkums).

Nav zināmi (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem): nieru darbības traucējumi.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām pastāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT ENVIAGE

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Enviage pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Enviage satur

- Aktīvā viela ir 300 mg aliskirēna (hemifumarāta formā).
- Citas sastāvdaļas ir krospovidons, hipromeloze, magnija stearāts, makrogols, mikrokristāliska celuloze, povidons, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, talks, titāna dioksīds (E 171), melnais dzelzs oksīds (E 172), sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

Enviage ārējais izskats un iepakojums

Enviage 300 mg apvalkotā tabletes ir gaiši sarkanas, abpusēji izliektas, ovālas formas tabletes, ar uzdrukātu 'IU' uz vienas puses un 'NVR' uz otras puses.

Enviage pieejams iepakojumos, kas satur 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 vai 280 tabletes. Iepakojumi, kas satur 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) vai 280 (20x14) tabletes ir vairāku kastīšu iepakojumi. Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας 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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija akceptēta