

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enviage 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lichtroze, biconvexe, ronde tablet, bedrukt met 'IL' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van Enviage is 150 mg eenmaal daags. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende is gecontroleerd, kan de dosis worden verhoogd tot 300 mg eenmaal daags.

Het antihypertensieve effect is voornamelijk binnen twee weken (85-90%) aanwezig na aanvang van de behandeling met 150 mg eenmaal daags.

Enviage kan alleen of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Enviage dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet samen te worden ingenomen met Enviage.

Gestoorte nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot ernstig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Gestoorte leverfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor oudere patiënten.

Kinderen (jonger dan 18 jaar)

Enviage wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.

Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine, een zeer krachtige P-gp remmer, en andere krachtige P-gp remmers (quinidine, verapamil) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten die andere geneesmiddelen nemen die het renine-angiotensine-systeem (RAS) remmen, en/of patiënten met verminderde nierfunctie en/of diabetes mellitus hebben een verhoogd risico op hyperkaliëmie tijdens de behandeling met aliskiren.

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstig congestief hartfalen (New York Heart Association [NYHA] functionele klasse III-IV).

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Enviage worden gestopt.

Angio-oedeem

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, werd angio-oedeem gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld. Als angio-oedeem optreedt, moet onmiddellijk met Enviage worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden geleverd totdat de tekenen en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt veilig te stellen.

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Bij patiënten met een aanzienlijke volume- en/of zoutdepletie (bv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) zou na de instelling van een behandeling met Enviage symptomatische hypotensie kunnen optreden. Deze aandoening moet worden gecorrigeerd voordat Enviage wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart.

Gestoorte nierfunctie

In klinische onderzoeken werd Enviage niet onderzocht bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ of 1,70 mg/dl bij vrouwen en ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ of 2,00 mg/dl bij mannen en/of een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min.) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Voorzichtigheid is geboden bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie omdat er voor Enviage onvoldoende veiligheidsinformatie beschikbaar is.

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, moet men voorzichtig zijn wanneer aliskiren wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die predisponeren voor nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bijv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen of nieraandoeningen. Tijdens de postmarketing ervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was omkeerbaar na beëindiging van de behandeling. Als tekens van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Nierarteriostenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Enviage bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriostenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriostenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Matige P-gp remmers

Het gelijktijdig toedienen van aliskiren 300 mg met ketoconazole 200 mg resulteerde in verhoging van 76% van de aliskiren AUC maar P-gp remmers zoals ketoconazole worden verondersteld de weefsel concentraties meer te verhogen dan de plasma concentraties. Daarom moet men voorzichtig zijn met de toediening van aliskiren met matige P-gp remmers zoals ketoconazole (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Enviage heeft geen bekende klinisch relevante interacties met geneesmiddelen die vaak gebruikt worden om hypertensie of diabetes te behandelen.

Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat, ramipril en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.

Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel valsartan (↓28%), metformine (↓28%), amlodipine (↑29%) of cimetidine (↑19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% voor C_{max} of AUC van Enviage. Wanneer Enviage met atorvastatine werd toegediend, steeg de steady-state AUC en C_{max} van Enviage met 50%. Gelijktijdige toediening van Enviage had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, valsartan, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van Enviage of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.

De biologische beschikbaarheid van digoxine kan licht gedaald zijn door Enviage.

Voorlopige gegevens wijzen erop dat irbesartan de AUC en C_{max} van Enviage kan doen dalen.

Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is in de biologische beschikbaarheid van Enviage. Inductoren van het P-gp (St. Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van Enviage kunnen verminderen.

CYP450 interacties

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450 iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van middelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450 enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450 isoenzymen worden verwacht. CYP3A4 remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens de gelijktijdige toediening van CYP3A4 remmers die ook P-gp remmen (zie P-glycoproteïne interacties hieronder).

P-glycoproteïne interacties

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste efflux systeem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en gal-excretie van aliskiren in preklinische studies. Inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van Enviage kunnen verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasma concentratieverhouding kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties aan de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

P-gp substraten of zwakke remmers

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), steeg de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%.

Matige P-gp remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) met aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van aliskiren plasmaspiegels (AUC en C_{max}) met 80%. Uit preklinische onderzoeken blijkt dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastrointestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de galexcretie vermindert. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed verdragen te worden in gecontroleerde klinische onderzoeken. Toch is het te verwachten dat P-gp remmers de weefsel concentraties meer verhogen dan de plasma concentraties. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketokonazol of andere matige P-gp remmers (itraconazol, clarithromycine, telithromycine, amiodarone).

Sterke P-gp remmers

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de C_{max} van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Furosemide

Wanneer aliskiren gelijktijdig met furosemide werd toegediend, daalden de AUC en C_{max} van furosemide met respectievelijk 28% en 49%. Het wordt daarom aanbevolen om de effecten te controleren wanneer een behandeling met furosemide wordt ingesteld of aangepast om een mogelijk gebruik van een te kleine hoeveelheid te vermijden tijdens klinische situaties van volumeoverbelasting.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs)

Zoals met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken kunnen NSAID's het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kan aliskiren indien samen toegediend met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk omkeerbaar is. Daarom vereist de combinatie van aliskiren met NSAID voorzichtigheid, vooral bij oudere patiënten.

Kalium en kaliumsparende diuretica

Op basis van ervaring met het gebruik van andere middelen die een invloed hebben op het renine-angiotensinesysteem kan het gelijktijdige gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten of andere middelen die de kaliumspiegels in het serum kunnen verhogen (bv. heparine) tot verhoogde kaliumspiegels in het serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen, als co-medicatie nodig wordt geacht.

Pompelmoessap/grapefruitsap

Bij gebrek aan gegevens kan een mogelijke interactie tussen pompelmoessap/grapefruitsap en aliskiren niet worden uitgesloten. Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet te worden ingenomen samen met Enviage.

Warfarine

De effecten van Enviage op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

Inname van voedsel

Bij maaltijden met een hoog vetgehalte is aangetoond dat ze de opname van Enviage aanzienlijk verminderen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Enviage was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere middelen die een directe werking hebben op het RAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAS dient Enviage niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en ook niet bij vrouwen die van plan zijn zwanger te worden. Het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die middelen voorschrijven die een werking hebben op het RAS moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd adviseren over het mogelijke risico van deze middelen tijdens de zwangerschap. Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling moet dus de behandeling met Enviage worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren in de moedermelk terechtkomt. Bij zogende ratten werd Enviage in de melk uitgescheiden. Het gebruik ervan wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of vermoeidheid af en toe kan optreden wanneer men met een antihypertensivum wordt behandeld. Enviage heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Enviage is beoordeeld bij meer dan 7.800 patiënten, waarvan er meer dan 2.300 langer dan 6 maanden werden behandeld en meer dan 1.200 langer dan 1 jaar. De incidentie van bijwerkingen toonde geen verband met geslacht, leeftijd, BMI ("body mass index"), ras of etnische afkomst. De behandeling met Enviage gaf een algemene incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar was met placebo tot 300 mg. Over het algemeen waren de bijwerkingen van lichte en voorbijgaande aard en slechts af en toe moest de behandeling worden stopgezet. De meest voorkomende bijwerking is diarree.

De incidentie van hoest was vergelijkbaar bij patiënten die met placebo (0,6%) en met Enviage (0,9%) werden behandeld.

De bijwerkingen (Tabel 1) worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente eerst wordt vermeld, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1

Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak:	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Huiduitslag
Zelden:	Angio-oedeem

Tijdens de behandeling met Enviage trad angio-oedeem op. Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwam angio-oedeem zelden voor tijdens de behandeling met Enviage en met een vergelijkbare

frequentie als bij de behandeling met placebo of hydrochloorthiazide. Gevallen van angio-oedeem werden ook gerapporteerd tijdens post-marketing ervaring (frequentie niet bekend). Indien bepaalde tekenen optreden die een allergische reactie doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, of zwelling van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Onderzoeken

In gecontroleerde klinische onderzoeken werden klinisch relevante wijzigingen in standaard laboratoriumparameters soms geassocieerd met de toediening van Enviage. In klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten had Enviage geen klinisch belangrijke effecten op totaal cholesterol, “high-density” lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), nuchtere triglyceriden, nuchtere glucose of urinezuur.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumepercent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere middelen die een werking hebben op het renine-angiotensinesysteem, zoals angiotensine-converterend-enzymremmers (ACE-remmers) en angiotensinereceptorblokkers.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium waren minimaal en traden af en toe op bij patiënten met essentiële hypertensie die alleen met Enviage werden behandeld (0,9% ten opzichte van 0,6% met placebo). In één onderzoek waarbij Enviage bij diabetici in combinatie met een ACE-remmer werd gebruikt, waren de stijgingen in serumkalium echter frequenter (5,5%). Net zoals met elk middel dat een werking heeft op het RAS is daarom een routinematige controle van elektrolyten en van de nierfunctie geïndiceerd bij patiënten met diabetes mellitus, nieraandoeningen of hartfalen.

In postmarketing ervaring werden renale dysfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die risico liepen (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij de mens. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van aliskiren. Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Renineremmer, ATC-code: C09XA02

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere middelen met een remmende werking op het RAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Hypertensie

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van Enviage in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Enviage is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van Enviage hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochloorthiazide – HCTZ) verlaagde Enviage 300 mg de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg, ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling. Bij diabetische hypertensieve patiënten was een monotherapie met Enviage veilig en effectief.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met Enviage toegevoegd aan het diureticum hydrochlorothiazide, de ACE-remmer ramipril, de calciumkanaalblokker amlodipine, de angiotensinereceptor-antagonist valsartan, en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Enviage veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochlorothiazide en ramipril. Bij patiënten die niet voldoende reageerden op 5 mg van de calciumkanaalblokker amlodipine had de toevoeging van 150 mg Enviage een bloeddrukverlagend effect dat vergelijkbaar was met een verhoging van de dosis amlodipine tot 10 mg, maar er was een lagere incidentie van oedeem (2,1% voor 150 mg aliskiren/5 mg amlodipine tegenover 11,2% voor 10 mg amlodipine). Enviage gaf in combinatie met de angiotensinereceptor-antagonist valsartan een additief antihypertensief effect in een studie die speciaal was ontworpen om het effect van combinatietherapie te onderzoeken.

Bij obese hypertensieve patiënten die niet voldoende reageerden op 25 mg HCTZ leidde een aanvullende behandeling met 300 mg Enviage tot een verdere bloeddrukdaling die vergelijkbaar was met een aanvullende behandeling met 300 mg irbesartan of 10 mg amlodipine. Bij diabetische hypertensieve patiënten leidde Enviage tot verdere bloeddrukdalingen wanneer het aan ramipril werd toegevoegd, terwijl de combinatie van Enviage en ramipril een lagere incidentie vertoonde voor hoest (1,8%) dan ramipril (4,7%).

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met Enviage werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op (< 1%) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 3 maanden durend onderzoek bij 302 patiënten met mild stabiel hartfalen, die allen de standaard therapie voor stabiel hartfalen kregen, werd de toevoeging van Enviage 150 mg goed verdragen. De B-type natriuretisch peptide waarden (BNP) waren verlaagd met 25% in de Enviage groep vergeleken met de placebo groep. De klinische betekenis van deze verlaging is echter niet bekend.

In een 6 maanden durend onderzoek bij 599 patiënten met hypertensie, type 2 diabetes mellitus, en nefropathie, die allen losartan 100 mg en geoptimaliseerde antihypertensieve achtergrondtherapie kregen, resulteerde de toevoeging van Enviage 300 mg in een 20% reductie van de urinaire albumine/creatinine ratio (UACR) ten opzichte van het placebo (van 58 mg/mmol naar 46 mg/mmol). Het aandeel van patiënten bij wie de UACR bij het eindpunt met tenminste 50% was verminderd ten opzichte van de uitgangswaarde was 24,7% en 12,5%, respectievelijk voor Enviage en placebo. De

klinische relevantie van een verlaging van de UACR is niet bewezen zonder een effect op de bloeddruk. Enviage had geen invloed op de serumconcentratie van creatinine maar werd wel in verband gebracht met een verhoogde frequentie (4,2% tegenover 1,9% voor placebo) van kalium in het serum $\geq 6,0$ mmol/l, hoewel dit statistisch niet significant was.

Momenteel zijn gunstige effecten van Enviage op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit en doelorgaanbeschadiging niet bekend.

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de C_{max} met 85% en AUC met 70%. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Metabolisme en uitscheiding

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit/niet-lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Karakteristieken bij patiënten

Aliskiren is een effectieve antihypertensieve behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

De AUC is 50 % hoger bij bejaarden (> 65 jaar) dan bij jonge patiënten. Geslacht, gewicht en ras hebben geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van aliskiren.

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en C_{max} van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot ernstig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van Enviage niet vereist, hoewel voorzichtigheid geboden is bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie.

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd het carcinogene vermogen beoordeeld. Er werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecum adenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Ondanks het bekende irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken. De tests omvatten *in vitro* tests in bacteriële en zoogdiercellen en *in vivo* beoordelingen bij ratten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Farmacologische veiligheidsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Crospovidon
Magnesiumstearaat
Microkristallijn cellulose
Povidon
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Hypromellose
Macrogol
Talk
Zwart ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Titaandioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PA/aluminium/PVC blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 of 280 tabletten.

Verpakkingsgrootten met 84 (3x28), 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/406/001-010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

22.08.2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enviage 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lichtrode, biconvexe, ovaalvormige tablet, bedrukt met 'IU' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van Enviage is 150 mg eenmaal daags. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende is gecontroleerd, kan de dosis worden verhoogd tot 300 mg eenmaal daags.

Het antihypertensieve effect is voornamelijk binnen twee weken (85-90%) aanwezig na aanvang van de behandeling met 150 mg eenmaal daags.

Enviage kan alleen of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Enviage dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet samen te worden ingenomen met Enviage.

Gestoorte nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot ernstig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Gestoorte leverfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor oudere patiënten.

Kinderen (jonger dan 18 jaar)

Enviage wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Voorgeschiedenis van angio-oedeem met alikiren.

Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine, een zeer krachtige P-gp remmer, en andere krachtige P-gp remmers (quinidine, verapamil) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten die andere geneesmiddelen nemen die het renine-angiotensine-systeem (RAS) remmen, en/of patiënten met verminderde nierfunctie en/of diabetes mellitus hebben een verhoogd risico op hyperkaliëmie tijdens de behandeling met aliskiren.

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstig congestief hartfalen (New York Heart Association [NYHA] functionele klasse III-IV).

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Enviage worden gestopt.

Angio-oedeem

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, werd angio-oedeem gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld. Als angio-oedeem optreedt, moet onmiddellijk met Enviage worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden geleverd totdat de tekenen en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt veilig te stellen.

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Bij patiënten met een aanzienlijke volume- en/of zoutdepletie (bv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) zou na de instelling van een behandeling met Enviage symptomatische hypotensie kunnen optreden. Deze aandoening moet worden gecorrigeerd voordat Enviage wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart.

Gestoorte nierfunctie

In klinische onderzoeken werd Enviage niet onderzocht bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ of $1,70 \text{ mg/dl}$ bij vrouwen en $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ of $2,00 \text{ mg/dl}$ bij mannen en/of een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) $< 30 \text{ ml/min.}$) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Voorzichtigheid is geboden bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie omdat er voor Enviage onvoldoende veiligheidsinformatie beschikbaar is.

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, moet men voorzichtig zijn wanneer aliskiren wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die predisponeren voor nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bijv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen of nieraandoeningen. Tijdens de postmarketing ervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was omkeerbaar na beëindiging van de behandeling. Als tekens van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Nierarteriestenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Enviage bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico

op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriëstenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Matige P-gp remmers

Het gelijktijdig toedienen van aliskiren 300 mg met ketoconazole 200 mg resulteerde in verhoging van 76% van de aliskiren AUC maar P-gp remmers zoals ketoconazol worden verondersteld de weefsel concentraties meer te verhogen dan de plasma concentraties. Daarom moet men voorzichtig zijn met de toediening van aliskiren met matige P-gp remmers zoals ketoconazole (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Enviage heeft geen bekende klinisch relevante interacties met geneesmiddelen die vaak gebruikt worden om hypertensie of diabetes te behandelen.

Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat, ramipril en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.

Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel valsartan (↓28%), metformine (↓28%), amlodipine (↑29%) of cimetidine (↑19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% voor C_{max} of AUC van Enviage. Wanneer Enviage met atorvastatine werd toegediend, steeg de steady-state AUC en C_{max} van Enviage met 50%. Gelijktijdige toediening van Enviage had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, valsartan, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van Enviage of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.

De biologische beschikbaarheid van digoxine kan licht gedaald zijn door Enviage.

Voorlopige gegevens wijzen erop dat irbesartan de AUC en C_{max} van Enviage kan doen dalen.

Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is in de biologische beschikbaarheid van Enviage. Inductoren van het P-gp (St. Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van Enviage kunnen verminderen.

CYP450 interacties

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450 iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van middelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450 enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450 isoenzymen worden verwacht. CYP3A4 remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens de gelijktijdige toediening van CYP3A4 remmers die ook P-gp remmen (zie P-glycoproteïne interacties hieronder).

P-glycoproteïne interacties

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste efflux systeem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galsecretie van aliskiren in preklinische studies. Inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van Enviage kunnen verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasma concentratieverhouding kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties aan de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

P-gp substraten of zwakke remmers

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), steeg de steady-state AUC en $C_{\max}$ van aliskiren (300 mg) met 50%.

Matige P-gp remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) met aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van aliskiren plasmaspiegels (AUC en $C_{\max}$) met 80%. Uit preklinische onderzoeken blijkt dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastrointestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de gal-excretie vermindert. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed verdragen te worden in gecontroleerde klinische onderzoeken. Toch is het te verwachten dat P-gp remmers de weefsel concentraties meer verhogen dan de plasma concentraties. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketokonazol of andere matige P-gp remmers (itraconazol, clarithromycine, telithromycine, amiodarone).

Sterke P-gp remmers

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de $C_{\max}$ van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Furosemide

Wanneer aliskiren gelijktijdig met furosemide werd toegediend, daalden de AUC en $C_{\max}$ van furosemide met respectievelijk 28% en 49%. Het wordt daarom aanbevolen om de effecten te controleren wanneer een behandeling met furosemide wordt ingesteld of aangepast om een mogelijk gebruik van een te kleine hoeveelheid te vermijden tijdens klinische situaties van volumeoverbelasting.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs)

Zoals met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken kunnen NSAID's het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kan aliskiren indien samen toegediend met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk omkeerbaar is. Daarom vereist de combinatie van aliskiren met NSAID voorzichtigheid, vooral bij oudere patiënten.

Kalium en kaliumsparende diuretica

Op basis van ervaring met het gebruik van andere middelen die een invloed hebben op het renine-angiotensinesysteem kan het gelijktijdige gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten of andere middelen die de kaliumspiegels in het serum kunnen verhogen (bv. heparine) tot verhoogde kaliumspiegels in het serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen, als co-medicatie nodig wordt geacht.

Pompelmoessap/grapefruitsap

Bij gebrek aan gegevens kan een mogelijke interactie tussen pompelmoessap/grapefruitsap en aliskiren niet worden uitgesloten. Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet te worden ingenomen samen met Enviage.

Warfarine

De effecten van Enviage op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

Inname van voedsel

Bij maaltijden met een hoog vetgehalte is aangetoond dat ze de opname van Enviage aanzienlijk verminderen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Enviage was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere middelen die een directe werking hebben op het RAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAS dient Enviage niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en ook niet bij vrouwen die van plan zijn zwanger te worden. Het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die middelen voorschrijven die een werking hebben op het RAS moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd adviseren over het mogelijke risico van deze middelen tijdens de zwangerschap. Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling moet dus de behandeling met Enviage worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren in de moedermelk terechtkomt. Bij zogende ratten werd Enviage in de melk uitgescheiden. Het gebruik ervan wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of vermoeidheid af en toe kan optreden wanneer men met een antihypertensivum wordt behandeld. Enviage heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Enviage is beoordeeld bij meer dan 7.800 patiënten, waarvan er meer dan 2.300 langer dan 6 maanden werden behandeld en meer dan 1.200 langer dan 1 jaar. De incidentie van bijwerkingen toonde geen verband met geslacht, leeftijd, BMI ("body mass index"), ras of etnische afkomst. De behandeling met Enviage gaf een algemene incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar was met placebo tot 300 mg. Over het algemeen waren de bijwerkingen van lichte en voorbijgaande aard en slechts af en toe moest de behandeling worden stopgezet. De meest voorkomende bijwerking is diarree.

De incidentie van hoest was vergelijkbaar bij patiënten die met placebo (0,6%) en met Enviage (0,9%) werden behandeld.

De bijwerkingen (Tabel 1) worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente eerst wordt vermeld, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1

Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak:	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Huiduitslag
Zelden:	Angio-oedeem

Tijdens de behandeling met Enviage trad angio-oedeem op. Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwam angio-oedeem zelden voor tijdens de behandeling met Enviage en met een vergelijkbare

frequentie als bij de behandeling met placebo of hydrochloorthiazide. Gevallen van angio-oedeem werden ook gerapporteerd tijdens postmarketing ervaring (frequentie niet bekend). Indien bepaalde tekenen optreden die een allergische reactie doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, of zwelling van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Onderzoeken

In gecontroleerde klinische onderzoeken werden klinisch relevante wijzigingen in standaard laboratoriumparameters soms geassocieerd met de toediening van Enviage. In klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten had Enviage geen klinisch belangrijke effecten op totaal cholesterol, “high-density” lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), nuchtere triglyceriden, nuchtere glucose of urinezuur.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumepercent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere middelen die een werking hebben op het renine-angiotensinesysteem, zoals angiotensine-converterend-enzymremmers (ACE-remmers) en angiotensinereceptorblokkers.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium waren minimaal en traden af en toe op bij patiënten met essentiële hypertensie die alleen met Enviage werden behandeld (0,9% ten opzichte van 0,6% met placebo). In één onderzoek waarbij Enviage bij diabetici in combinatie met een ACE-remmer werd gebruikt, waren de stijgingen in serumkalium echter frequenter (5,5%). Net zoals met elk middel dat een werking heeft op het RAS is daarom een routinematige controle van elektrolyten en van de nierfunctie geïndiceerd bij patiënten met diabetes mellitus, nieraandoeningen of hartfalen.

In postmarketing ervaring werden renale dysfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die risico liepen (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij de mens. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van aliskiren. Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Renineremmer, ATC-code: C09XA02

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere middelen met een remmende werking op het RAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Hypertensie

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van Enviage in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Enviage is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van Enviage hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochloorthiazide – HCTZ) verlaagde Enviage 300 mg de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg, ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling. Bij diabetische hypertensieve patiënten was een monotherapie met Enviage veilig en effectief.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met Enviage toegevoegd aan het diureticum hydrochlorothiazide, de ACE-remmer ramipril, de calciumkanaalblokker amlodipine, de angiotensinereceptor-antagonist valsartan, en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Enviage veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochlorothiazide en ramipril. Bij patiënten die niet voldoende reageerden op 5 mg van de calciumkanaalblokker amlodipine had de toevoeging van 150 mg Enviage een bloeddrukverlagend effect dat vergelijkbaar was met een verhoging van de dosis amlodipine tot 10 mg, maar er was een lagere incidentie van oedeem (2,1% voor 150 mg aliskiren/5 mg amlodipine tegenover 11,2% voor 10 mg amlodipine). Enviage gaf in combinatie met de angiotensinereceptor-antagonist valsartan een additief antihypertensief effect in een studie die speciaal was ontworpen om het effect van combinatietherapie te onderzoeken.

Bij obese hypertensieve patiënten die niet voldoende reageerden op 25 mg HCTZ leidde een aanvullende behandeling met 300 mg Enviage tot een verdere bloeddrukdaling die vergelijkbaar was met een aanvullende behandeling met 300 mg irbesartan of 10 mg amlodipine. Bij diabetische hypertensieve patiënten leidde Enviage tot verdere bloeddrukdalingen wanneer het aan ramipril werd toegevoegd, terwijl de combinatie van Enviage en ramipril een lagere incidentie vertoonde voor hoest (1,8%) dan ramipril (4,7%).

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met Enviage werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op (< 1%) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 3 maanden durend onderzoek bij 302 patiënten met mild stabiel hartfalen, die allen de standaard therapie voor stabiel hartfalen kregen, werd de toevoeging van Enviage 150 mg goed verdragen. De B-type natriuretisch peptide waarden (BNP) waren verlaagd met 25% in de Enviage groep vergeleken met de placebo groep. De klinische betekenis van deze verlaging is echter niet bekend.

In een 6 maanden durend onderzoek bij 599 patiënten met hypertensie, type 2 diabetes mellitus, en nefropathie, die allen losartan 100 mg en geoptimaliseerde antihypertensieve achtergrondtherapie kregen, resulteerde de toevoeging van Enviage 300 mg in een 20% reductie van de urinaire albumine/creatinine ratio (UACR) ten opzichte van het placebo (van 58 mg/mmol naar 46 mg/mmol). Het aandeel van patiënten bij wie de UACR bij het eindpunt met tenminste 50% was verminderd ten opzichte van de uitgangswaarde was 24,7% en 12,5%, respectievelijk voor Enviage en placebo. De

klinische relevantie van een verlaging van de UACR is niet bewezen zonder een effect op de bloeddruk. Enviage had geen invloed op de serumconcentratie van creatinine maar werd wel in verband gebracht met een verhoogde frequentie (4,2% tegenover 1,9% voor placebo) van kalium in het serum $\geq 6,0$ mmol/l, hoewel dit statistisch niet significant was.

Momenteel zijn gunstige effecten van Enviage op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit en doelorgaanbeschadiging niet bekend.

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de C_{max} met 85% en AUC met 70%. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Metabolisme en uitscheiding

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit/niet-lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Karakteristieken bij patiënten

Aliskiren is een effectieve antihypertensieve behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

De AUC is 50 % hoger bij bejaarden (> 65 jaar) dan bij jonge patiënten. Geslacht, gewicht en ras hebben geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van aliskiren.

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en C_{max} van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot ernstig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van Enviage niet vereist, hoewel voorzichtigheid geboden is bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie.

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd het carcinogene vermogen beoordeeld. Er werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecum adenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Ondanks het bekende irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken. De tests omvatten *in vitro* tests in bacteriële en zoogdiercellen en *in vivo* beoordelingen bij ratten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Farmacologische veiligheidsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Crospovidon
Magnesiumstearaat
Microkristallijn cellulose
Povidon
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Hypromellose
Macrogol
Talk
Zwart ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Titaandioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PA/aluminium/PVC blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 of 280 tabletten.

Verpakkingsgrootten met 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/406/011-020

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

22.08.2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR
DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN
DE HANDEL BRENGEN**

**A. FABRIKANT EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, zoals beschreven in versie 8.0, opgenomen in Module 1.8.1. van de aanvraag voor de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het middel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risicomanagementplan

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplicht zich tot uitvoering van de studies en de bijkomende activiteiten voor de geneesmiddelenbewaking die zijn opgesomd in het Geneesmiddelenbewakingsplan zoals overeengekomen in het risicomanagementplan (RMP) van 30 mei 2007, weergegeven in module 1.8.2 van de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen en in alle volgende actualiseringen van het RMP die door het CHMP goedgekeurd zijn.

Overeenkomstig de CHMP Richtlijn voor risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik dient het geactualiseerde RMP tegelijk met het volgende *Periodic Safety Update Report* (PSUR) ingediend te worden.

Bovendien dient een geactualiseerd RMP ingediend te worden:

- als er nieuwe informatie wordt ontvangen die van invloed kan zijn op de huidige veiligheidsgegevens, het Geneesmiddelenbewakingsplan of de activiteiten voor het minimaliseren van risico's,
- binnen 60 dagen na het bereiken van een belangrijke mijlpaal (wat betreft geneesmiddelenbewaking of minimalisering van risico's)
- op verzoek van de EMEA.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enviage 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Enviage 150 mg

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

BLISTERVERPAKKING (KALENDER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enviage 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enviage 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
28 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 28 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Enviage 150 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enviage 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

84 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 28 tabletten bevatten.
98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Enviage 150 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enviage 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Enviage 300 mg

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

BLISTERVERPAKKING (KALENDER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enviage 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enviage 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
28 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 28 tabletten bevatten.
30 filmomhulde tabletten
Onderdeel van multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 30 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Enviage 300 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enviage 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

84 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 28 tabletten bevatten.
90 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 30 tabletten bevatten.
98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Enviage 300 mg

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Enviage 150 mg filmomhulde tabletten

Aliskiren

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Enviage en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Enviage inneemt
3. Hoe wordt Enviage ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Enviage
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS ENVIAGE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Enviage behoort tot een nieuwe geneesmiddelenklasse die renineremmers wordt genoemd. Enviage helpt een hoge bloeddruk te verlagen. Renineremmers verminderen het gehalte van angiotensine II dat het lichaam kan produceren. Angiotensine II leidt ertoe dat de bloedvaten vernauwen, waardoor de bloeddruk stijgt. Door een vermindering van het gehalte van angiotensine II kunnen de bloedvaten ontspannen waardoor de bloeddruk daalt.

Een hoge bloeddruk vormt een hogere belasting voor het hart en de slagaders. Als dit lange tijd aanhoudt, kan dit de bloedvaten van de hersenen, het hart en de nieren beschadigen en kan dit leiden tot een beroerte, hartfalen, hartaanval of nierfalen. Een daling van de bloeddruk tot een normale waarde vermindert het risico op de ontwikkeling van deze aandoeningen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ENVIAGE INNEEMT

Neem Enviage niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor aliskiren of voor één van de andere bestanddelen van Enviage. Als u denkt dat u mogelijk allergisch bent, vraag dan uw arts om advies.
- als u reeds angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong) wanneer u aliskiren inneemt.
- tijdens de laatste 6 maanden van de zwangerschap of als u borstvoeding geeft, zie rubriek Zwangerschap en borstvoeding.
- als u ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt bij transplantatie om orgaan afstoting te voorkomen of voor andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis) of verapamil (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme te verbeteren of om angina pectoris te behandelen) of quinidine (een geneesmiddel om het hartritme te verbeteren).

Wees extra voorzichtig met Enviage

- als u plaspillen (diuretica) gebruikt.
- als u een gestoorde nierfunctie heeft.
- als u angio-oedeem heeft (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong).

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts voordat u Enviage inneemt.

Het gebruik van Enviage bij kinderen en adolescenten wordt niet aanbevolen.
Er zijn geen bijzondere dosisaanbevelingen voor patiënten die 65 jaar of ouder zijn.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet wijzigen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen:

- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen. Dit zijn kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen.
- furosemide, een plaspil.
- ketoconazol, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om schimmelinfecties te behandelen.
- bepaalde pijnstillers die niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) worden genoemd.

Inname van Enviage met voedsel en drank

U moet Enviage één maal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet Enviage niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem Enviage niet in als u zwanger bent. Het is belangrijk dat u onmiddellijk uw arts raadpleegt als u denkt dat u zwanger bent of van plan bent om zwanger te worden. Geef geen borstvoeding als u Enviage inneemt.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is mogelijk dat u zich duizelig voelt. Dit kan uw concentratievermogen beïnvloeden. Voordat u een voertuig bestuurt, machines gebruikt of andere activiteiten uitoefent die concentratie vereisen, moet u ervoor zorgen dat u weet hoe u op de effecten van Enviage reageert.

3. HOE WORDT ENVIAGE INGENOMEN

Volg bij het innemen van Enviage nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Personen met een hoge bloeddruk merken vaak niet de tekenen van het probleem. Velen voelen zich vrij normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

De gebruikelijke aanvangsdosis is één tablet van 150 mg eenmaal daags.

Afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert, is het mogelijk dat uw arts u een hogere dosis van één tablet van 300 mg per dag voorschrijft. Uw arts kan Enviage samen met andere geneesmiddelen voorschrijven die gebruikt worden om een hoge bloeddruk te behandelen.

Toedieningswijze

Het wordt aanbevolen dat u de tabletten met water inneemt. U moet Enviage één maal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet Enviage niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Wat u moet doen als u meer van Enviage heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u per ongeluk teveel Enviage tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Enviage in te nemen

Als u bent vergeten een dosis Enviage in te nemen, neem die dan in zodra u eraan denkt en neem vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Enviage bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Vaak (treft minder dan 1 op 10 patiënten): Diarree.

Soms (treft minder dan 1 op 100 patiënten): Huiduitslag.

Zelden (treft minder dan 1 op 1.000 gebruikers): Angio-oedeem (problemen om te ademen, te slikken, of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong).

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Nieraandoeningen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U ENVIAGE

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Enviage niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en blisterverpakking. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Enviage

- Het werkzaam bestanddeel is aliskiren (als hemifumaraat) 150 mg.
- De andere bestanddelen zijn crospovidon, hypromellose, magnesiumstearaat, macrogol, microkristallijn cellulose, povidon, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, talk, titaandioxide (E 171), zwart ijzeroxide (E 172), rood ijzeroxide (E 172).

Hoe ziet Enviage er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Enviage 150 mg filmomhulde tabletten is een lichtroze, biconvexe, ronde tabletten met 'IL' aan één zijde en 'NVR' aan de andere zijde.

Enviage is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 of 280 tabletten. Verpakkingen met 84 (3x28), 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Enviage 300 mg filmomhulde tabletten

Aliskiren

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Enviage en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Enviage inneemt
3. Hoe wordt Enviage ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Enviage
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS ENVIAGE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Enviage behoort tot een nieuwe geneesmiddelenklasse die renineremmers wordt genoemd. Enviage helpt een hoge bloeddruk te verlagen. Renineremmers verminderen het gehalte van angiotensine II dat het lichaam kan produceren. Angiotensine II leidt ertoe dat de bloedvaten vernauwen, waardoor de bloeddruk stijgt. Door een vermindering van het gehalte van angiotensine II kunnen de bloedvaten ontspannen waardoor de bloeddruk daalt.

Een hoge bloeddruk vormt een hogere belasting voor het hart en de slagaders. Als dit lange tijd aanhoudt, kan dit de bloedvaten van de hersenen, het hart en de nieren beschadigen en kan dit leiden tot een beroerte, hartfalen, hartaanval of nierfalen. Een daling van de bloeddruk tot een normale waarde vermindert het risico op de ontwikkeling van deze aandoeningen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ENVIAGE INNEEMT

Neem Enviage niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor aliskiren of voor één van de andere bestanddelen van Enviage. Als u denkt dat u mogelijk allergisch bent, vraag dan uw arts om advies.
- als u reeds angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong) wanneer u aliskiren inneemt.
- tijdens de laatste 6 maanden van de zwangerschap of als u borstvoeding geeft, zie rubriek Zwangerschap en borstvoeding.
- als u ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt bij transplantatie om orgaan afstoting te voorkomen of voor andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis) of verapamil (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme te verbeteren of om angina pectoris te behandelen) of quinidine (een geneesmiddel om het hartritme te verbeteren).

Wees extra voorzichtig met Enviage

- als u plaspillen (diuretica) gebruikt.
- als u een gestoorde nierfunctie heeft.
- als u angio-oedeem heeft (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong).

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts voordat u Enviage inneemt.

Het gebruik van Enviage bij kinderen en adolescenten wordt niet aanbevolen.
Er zijn geen bijzondere dosisaanbevelingen voor patiënten die 65 jaar of ouder zijn.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet wijzigen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen:

- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen. Dit zijn kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen.
- furosemide, een plaspil.
- ketoconazol, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om schimmelinfecties te behandelen.
- bepaalde pijnstillers die niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) worden genoemd.

Inname van Enviage met voedsel en drank

U moet Enviage één maal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet Enviage niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem Enviage niet in als u zwanger bent. Het is belangrijk dat u onmiddellijk uw arts raadpleegt als u denkt dat u zwanger bent of van plan bent om zwanger te worden. Geef geen borstvoeding als u Enviage inneemt.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is mogelijk dat u zich duizelig voelt. Dit kan uw concentratievermogen beïnvloeden. Voordat u een voertuig bestuurt, machines gebruikt of andere activiteiten uitoefent die concentratie vereisen, moet u ervoor zorgen dat u weet hoe u op de effecten van Enviage reageert.

3. HOE WORDT ENVIAGE INGENOMEN

Volg bij het innemen van Enviage nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Personen met een hoge bloeddruk merken vaak niet de tekenen van het probleem. Velen voelen zich vrij normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

De gebruikelijke aanvangsdosis is één tablet van 150 mg eenmaal daags.

Afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert, is het mogelijk dat uw arts u een hogere dosis van één tablet van 300 mg per dag voorschrijft. Uw arts kan Enviage samen met andere geneesmiddelen voorschrijven die gebruikt worden om een hoge bloeddruk te behandelen.

Toedieningswijze

Het wordt aanbevolen dat u de tabletten met water inneemt. U moet Enviage één maal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet Enviage niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Wat u moet doen als u meer van Enviage heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u per ongeluk teveel Enviage tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Enviage in te nemen

Als u bent vergeten een dosis Enviage in te nemen, neem die dan in zodra u eraan denkt en neem vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Enviage bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Vaak (treft minder dan 1 op 10 patiënten): Diarree.

Soms (treft minder dan 1 op 100 patiënten): Huiduitslag.

Zelden (treft minder dan 1 op 1.000 gebruikers): Angio-oedeem (problemen om te ademen, te slikken, of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong).

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Nieraandoeningen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U ENVIAGE

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Enviage niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en blisterverpakking. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Enviage

- Het werkzaam bestanddeel is aliskiren (als hemifumaraat) 300 mg.
- De andere bestanddelen zijn crospovidon, hypromellose, magnesiumstearaat, macrogol, microkristallijn cellulose, povidon, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, talk, titaandioxide (E 171), zwart ijzeroxide (E 172), rood ijzeroxide (E 172).

Hoe ziet Enviage er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Enviage 300 mg filmomhulde tabletten is een lichtrode, biconvexe, ovaalvormige tabletten met 'IU' aan één zijde en 'NVR' aan de andere zijde.

Enviage is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 of 280 tabletten. Verpakkingen met 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Geneesmiddel niet langer geregistreerd