

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enviage 150 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Lyserosa, bikonveks, rund tablett, merket med "IL" på en side og "NVR" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dose Enviage er 150 mg én gang daglig. Hos pasienter hvor blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert kan dosen økes til 300 mg én gang daglig.

Den antihypertensive effekten er til stede i betydelig grad innen to uker (85-90 %) etter behandlingsstart med 150 mg én gang daglig.

Enviage kan brukes alene eller sammen med andre antihypertensiva (se pkt. 4.4 og 5.1).

Enviage bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Enviage bør ikke tas sammen med grapefruktjuice.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter (over 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrike pasienter (under 18 år)

Enviage er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.

Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).

Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin, en veldig potent hemmer av P-gp, og andre potente P-gp-hemmere (kinidin, verapamil), er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter som får andre legemidler som hemmer renin-angiotensinsystemet (RAS) og/eller de med nedsatt nyrefunksjon og/eller diabetes mellitus har økt risiko for hyperkalemi ved behandling med aliskiren.

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt (New York Heart Association [NYHA] funksjonell klasse III-IV).

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør Enviagebehandlingen avbrytes.

Angioødem

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet har angioødem blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren. Ved forekomst av angioødem bør Enviage seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å sikre at pasienten har åpne luftveier.

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme hos pasienter med kraftig væske- og/eller saltmangel (f.eks. de som får høye doser diuretika) etter behandlingsstart med Enviage. Denne tilstanden bør korrigeres før administrering av Enviage, eventuelt bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåking.

Nedsatt nyrefunksjon

Enviage har ikke blitt undersøkt i kliniske studier hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinner og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos menn og/eller estimert glomerulær filtrasjonsrate (GFR) $<30 \text{ ml/min}$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertensjon. P.g.a. mangel på sikkerhetsinformasjon for Enviage hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, bør forsiktighet utvises hos denne pasientgruppen.

Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet, bør det utvises forsiktighet når aliskiren gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom eller nyresykdom. Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Nyrearteriestenose

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Enviage hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

Moderate P-gp-hemmere

Samtidig bruk av 300 mg aliskiren og 200 mg ketokonazol medførte en 76 % økning i AUC for aliskiren, men det er forventet at P-gp-hemmere som ketokonazol øker konsentrasjonen i vev mer enn konsentrasjonen i plasma. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med moderate P-gp-hemmere som ketokonazol (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Enviage har ingen kjente klinisk relevante interaksjoner med legemidler som vanligvis brukes i behandling av hypertensjon eller diabetes.

Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, ramipril og hydroklortiazid. Ingen interaksjoner har blitt identifisert.

Samtidig administrering av aliskiren med enten valsartan (↓28 %), metformin (↓28 %), amlodipin (↓29 %) eller cimetidin (↑19 %) ga mellom 20 % og 30 % endring i C_{max} eller AUC for Enviage. Ved samtidig administrering med atorvastatin økte AUC og C_{max} ved steady-state for Enviage med 50 %. Samtidig administrering av Enviage hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, valsartan, metformin eller amlodipin. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av Enviage eller disse legemidlene når de gis samtidig.

Biotilgjengeligheten av digoksin kan reduseres noe med Enviage.

Foreløpige data antyder at irbesartan kan redusere AUC og C_{max} for Enviage.

Hos forsøksdyr er det vist at P-gp er avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av Enviage. Indusere av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av Enviage.

CYP450-interaksjoner

Aliskiren hemmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren induserer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke at aliskiren påvirker systemisk eksponering av substanser som hemmer, induserer eller metaboliseres av disse enzymene. Aliskiren metaboliseres minimalt av cytokrom P450-enzymene. Det forventes derfor ikke interaksjoner som følge av hemming eller indusering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hemmere påvirker imidlertid ofte også P-gp. Økt eksponering for aliskiren ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere som også hemmer P-gp kan derfor forventes (se P-glykoprotein-interaksjoner nedenfor).

P-glykoprotein-interaksjoner

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet knyttet til intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle. Induktorer av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av Enviage. Til tross for at dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-nivå vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

P-gp-substrater eller svake hemmere

Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) økte AUC for aliskiren (300 mg) ved "steady-state" og C_{max} med 50 %.

Moderate P-gp-hemmere

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en 80 % økning i plasmanivå av aliskiren (AUC og C_{max}). Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom

aliskirendosen dobles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Det er likevel forventet at P-gp-hemmere øker konsentrasjonen i vev mer enn konsentrasjonen i plasma. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol eller andre moderate P-gp-hemmere (itraconazol, klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

Potente P-gp-hemmere

En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 and 600 mg) øker C_{max} for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Furosemid

Når aliskiren og furosemid ble gitt samtidig ble AUC og C_{max} for furosemid redusert med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at effektene monitoreres når furosemidbehandlingen innledes og justeres for å unngå mulig redusert effekt i kliniske tilfeller med væskeoverskudd.

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs)

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. Videre kan samtidig bruk av aliskiren og NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av aliskiren og et NSAID påkriver dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

Kalium og kaliumsparende diuretika

Basert på erfaring med bruk av andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet, kan samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre midler som kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin), medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk er nødvendig.

Grapefruktjuice

På grunn av manglende data kan ikke en potensiell risiko for interaksjon mellom grapefruktjuice og aliskiren utelukkes. Enviage bør ikke tas sammen med grapefruktjuice.

Warfarin

Effekten av Enviage på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

Matinntak

Måltider med høyt fettinnhold har vist seg å redusere absorpsjonen av Enviage betydelig.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Enviage var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på RAS har blitt assosiert med alvorlige misdannelser av fosteret og neonatal død. I likhet med ethvert legemiddel som virker direkte på RAS skal ikke Enviage brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3). Helsepersonell som forskriver legemidler som virker på RAS skal informere fertile kvinner om den potensielle risikoen ved bruk av disse legemidlene under graviditet. Enviage bør seponeres dersom graviditet oppdages under behandlingen.

Amming

Det er ukjent hvorvidt aliskiren utskilles i human morsmelk. Enviage ble utskilt i melk hos diende rotter. Bruk hos kvinner som ammer er derfor ikke anbefalt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner må det imidlertid tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre leilighetsvis ved inntak av antihypertensiva. Enviage har ubetydelig effekt på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten til Enviage har blitt undersøkt hos flere enn 7800 pasienter, deriblant flere enn 2300 som ble behandlet i mer enn 6 måneder, og flere enn 1200 som ble behandlet i mer enn 1 år. Forekomsten av bivirkninger viste ingen sammenheng med kjønn, alder, kroppsmasseindeks, rase eller etnisk tilhørighet. Behandling med Enviage ved doser opp til 300 mg medførte en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende som for placebo. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående, og seponering har kun vært nødvendig i sjeldne tilfeller. Den vanligste bivirkningen er diaré.

Forekomsten av hoste var lignende hos pasienter som fikk placebo (0,6 %) og pasienter som fikk Enviage (0,9 %).

Bivirkningene (Tabell 1) er rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først. Følgende frekvensinndeling er benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), inkludert isolerte tilfeller. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1

Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Diaré
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Utslett
Sjeldne:	Angioødem

Angioødem har forekommet ved behandling med Enviage. I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem sjelden ved behandling med Enviage, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller hydroklortiazid. Det er også rapportert tilfeller av angioødem etter markedsføring (ikke kjent hyppighet). Dersom det oppstår symptomer som indikerer en allergisk reaksjon (spesielt åndenød, problemer med å svelge eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge) bør pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Laboratoriefunn

I forbindelse med bruk av Enviage i kontrollerte, kliniske studier ble det registrert mindre vanlige tilfeller av klinisk relevante endringer i standard laboratorieparametre. I kliniske studier på hypertensive pasienter hadde Enviage ingen klinisk signifikant effekt på total kolesterol, "high density lipoprotein"-kolesterol (HDL-C), fastende triglyserider, fastende glukose eller urinsyre.

Hemoglobin og hematokrit: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokrit (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen p.g.a. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på renin-angiotensinsystemet, slik som angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) og angiotensinreseptorantagonister.

Serumkalium: Økningen i serumkalium var minimal og sjelden hos pasienter med essensiell hypertensjon som fikk Enviage alene (0,9 %, versus 0,6 % med placebo). I en studie der Enviage ble brukt i kombinasjon med en ACE-hemmer hos en diabetisk populasjon forekom imidlertid økninger i

serumkalium hyppigere (5,5 %). Rutinemessig monitorering av elektrolytter og nyrefunksjon er derfor indisert, hos pasienter med diabetes mellitus, nyresykdom eller hjertesvikt i likhet med ethvert annet legemiddel som virker på RAS-systemet.

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Det er kun begrensede data tilgjengelig vedrørende overdosering hos mennesker. Det mest sannsynlige tegn på overdose er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten til aliskiren. Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer bør støttende tiltak iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Reninhemmer, ATC-kode: C09XA02

Aliskiren er en oral, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAS (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren PRA hos hypertensive pasienter med ca. 50 til 80 %. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av ulik effekt på PRA er foreløpig ikke kjent.

Hypertensjon

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av Enviage én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med en gjennomsnittlig "peak/through" ratio for diastolisk blodtrykk på opp til 98 % for 300 mg dosen. 85 til 90 % av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling, og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Enviage har blitt undersøkt hos 1864 pasienter fra 65 år og eldre, og hos 426 pasienter fra 75 år og eldre.

Studier med Enviage monoterapi har vist blodtrykkssenkende effekter som er sammenlignbare med andre klasser antihypertensiva, inkl. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister. Ved sammenligning med et diuretikum (hydroklortiazid - HCTZ) reduserte Enviage 300 mg det systoliske/diastoliske blodtrykket med 17,0/12,3 mmHg etter 12 uker, sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg. Hos hypertensive pasienter med diabetes var Enviage monoterapi sikkert og effektivt.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor Enviage har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid, ACE-hemmeren ramipril, kalsiumkanalblokkeren amlodipin, angiotensin II-reseptorantagonisten valsartan og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene ble godt tolerert. Enviage hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når den ble gitt i tillegg til hydroklortiazid og ramipril. Hos pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på 5 mg av kalsiumantagonisten amlodipin, hadde tilleggsbehandling med Enviage 150 mg en blodtrykkssenkende effekt som tilsvarer en økning i amlodipin-dosen til 10 mg, men med en lavere forekomst av ødemer (2,1 % med aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg versus 11,2 % med amlodipin 10 mg). Enviage hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når den ble gitt sammen med angiotensin II-reseptorantagonisten valsartan i en studie som var designet spesielt for å undersøke effekt av kombinasjonsbehandlingen.

Hos overvektige, hypertensive pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på HCTZ 25 mg, ga tilleggsbehandling med Enviage 300 mg en ytterligere blodtryksreduksjon som var sammenlignbar med tilleggsbehandling med irbesartan 300 mg eller amlodipin 10 mg. Hos hypertensive pasienter med diabetes ga Enviage additiv blodtrykkssenkende effekt når det ble gitt sammen med ramipril, mens kombinasjonen Enviage og ramipril ga en lavere forekomst av hoste (1,8 %) enn ramipril (4,7 %).

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Uttalt hypotensjon var mindre vanlig (0,1 %) hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som fikk behandling med Enviage alene. Hypotensjon var også mindre vanlig (< 1 %) ved kombinasjonsbehandling med andre antihypertensiva. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn på "rebound" effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 3 måneder lang studie hos 302 pasienter med mild stabil hjertesvikt, hvor samtlige brukte standardbehandling for stabil hjertesvikt, ble et tillegg av Enviage 150 mg godt tolerert. Nivå av B-type natriuretisk peptid (BNP) ble redusert med 25 % i Enviage-armen sammenlignet med placebo-armen. Den kliniske relevansen av denne reduksjonen er imidlertid ukjent.

I en 6 måneder lang studie hos 599 hypertensive pasienter med type-2-diabetes mellitus og nefropati, hvor samtlige brukte losartan 100 mg og optimal antihypertensiv behandling, medførte et tillegg av Enviage 300 mg til 20 % reduksjon av urin-albumin:kreatinin ratio (UACR) sammenlignet med placebo. UACR gikk fra 58 mg/mmol til 46 mg/mmol. Andelen pasienter som fikk redusert UACR med minst 50 % fra "baseline" til endepunkt var på 24,7 % og 12,5 % for henholdsvis Enviage og placebo. Den kliniske relevansen av reduksjon av UACR i fravær av en blodtrykkseffekt er ikke fastslått. Enviage påvirket ikke nivået av serumkreatinin, men ble forbundet med en økt forekomst (4,2 % vs. 1,9 % for placebo) av serumkaliumnivå $\geq 6,0$ mmol/l, selv om dette ikke var statistisk signifikant.

Det er per i dag ukjent hvorvidt Enviage har en gunstig effekt på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet samt målorganskade.

Elektrofysiologi i hjertet

Det ble ikke rapportert om effekt på QT-intervall i en randomisert, dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrollert studie ved bruk av standard og Holter elektrokardiografi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3 %. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer C_{max} med 85 % og AUC med 70 %. Steady-state plasmakonsentrasjon nås innen 5-7 dager etter administrering en gang daglig. Steady-state nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51 %) og uavhengig av konsentrasjonen.

Metabolisme og eliminering

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (78 %). Ca. 1,4 % av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6 % av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposeringen for aliskiren økte mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkeltdoser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og $C_{\max}$ på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Denne ikke-lineariteten kan være mer uttalt ved steady-state. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra linearitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonsetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

Pasientkarakteristika

Aliskiren er et effektivt antihypertensivum til behandling én gang daglig, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

AUC er 50 % høyere hos eldre (> 65 år) enn hos yngre personer. Kjønn, vekt og etnisk tilhørighet har ingen klinisk relevant betydning for farmakokinetikken til aliskiren.

Farmakokinetikken til aliskiren ble undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad. Relativ AUC og $C_{\max}$ for aliskiren hos individer med nedsatt nyrefunksjon var fra 0,8 til 2 ganger nivået hos friske individer etter administrering av en enkeltdose og ved steady-state. De observerte endringene korrelerte imidlertid ikke med alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering av den innledende dosen Enviage er ikke nødvendig hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør imidlertid utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til aliskiren ble ikke signifikant påvirket hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er derfor ikke nødvendig hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenet potensiale ble undersøkt i en 2-årig studie hos rotter og en 6-måneders studie hos transgene mus. Det ble ikke avdekket noe karsinogenet potensiale. Funn av et adenom i kolon og et adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Selv om det er kjent at aliskiren har et irritasjonspotensiale ble sikkerhetsmarginene ved dosen 300 mg (i en studie på friske frivillige) vurdert å være tilstrekkelige. Marginene var 9-11 ganger basert på fekal konsentrasjon, eller 6 ganger basert på konsentrasjon i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karsinogenisitetstudien hos rotter.

Aliskiren hadde ikke mutagent potensiale i *in vitro* og *in vivo* mutagenisitetstudier. Undersøkelsene inkluderte *in vitro*-studier på bakterier og mammalske celler og *in vivo* studier hos rotter.

Reproduksjonstoksiske studier med aliskiren avdekket ingen tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenisitet ved doser på opp til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Doser på opp til 250 mg/kg/dag påvirket ikke fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter. Dosene gitt til rotter og kaniner ga en systemisk eksponering som var henholdsvis 1 til 4 og 5 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker (300 mg).

Sikkerhetsfarmakologiske studier avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Krysspovidon
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Povidon
Silika, kolloidal vannfri
Hypromellose
Makrogol
Talkum
Jernoksid, svart (E 172)
Jernoksid, rød (E 172)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PA/Alu/PVC blisterpakninger

Pakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter.

Pakninger inneholdende 84 (3x28), 98 (2x49) or 280 (20x14) tabletter er multipakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/406/001-010/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

22.08.2007

10. OPPDATERINGSDATO

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enviage 300 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Lyserød, bikonveks, oval tablett, merket med "IU" på en side og "NVR" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dose Enviage er 150 mg én gang daglig. Hos pasienter hvor blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert kan dosen økes til 300 mg én gang daglig.

Den antihypertensive effekten er til stede i betydelig grad innen to uker (85-90 %) etter behandlingsstart med 150 mg én gang daglig.

Enviage kan brukes alene eller sammen med andre antihypertensiva (se pkt. 4.4 og 5.1).

Enviage bør tas én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Enviage bør ikke tas sammen med grapefruktjuice.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter (over 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrike pasienter (under 18 år)

Enviage er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Tidligere opplevd angioødem ved bruk av aliskiren.

Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).

Samtidig bruk av aliskiren og ciklosporin, en veldig potent hemmer av P-gp, og andre potente P-gp-hemmere (kinidin, verapamil) er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter som får andre legemidler som hemmer renin-angiotensinsystemet (RAS) og/eller de med nedsatt nyrefunksjon og/eller diabetes mellitus har økt risiko for hyperkalemi ved behandling med aliskiren.

Aliskiren bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt (New York Heart Association [NYHA] funksjonell klasse III-IV).

Dersom alvorlig og vedvarende diaré inntreffer, bør Enviagebehandlingen avbrytes.

Angioødem

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet har angioødem blitt rapportert hos pasienter som behandles med aliskiren. Ved forekomst av angioødem bør Enviage seponeres umiddelbart. Hensiktsmessig behandling og nøye observasjon bør utføres inntil alle tegn og symptomer er fullstendig og vedvarende forsvunnet. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks bør adrenalin gis. I tillegg bør det iverksettes tiltak for å sikre at pasienten har åpne luftveier.

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

Symptomatisk hypotensjon kan forekomme hos pasienter med kraftig væske- og/eller saltmangel (f.eks. de som får høye doser diuretika) etter behandlingsstart med Enviage. Denne tilstanden bør korrigeres før administrering av Enviage, eventuelt bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåking.

Nedsatt nyrefunksjon

Enviage har ikke blitt undersøkt i kliniske studier hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinner og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos menn og/eller estimert glomerulær filtrasjonsrate (GFR) $<30 \text{ ml/min}$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertensjon. P.g.a. mangel på sikkerhetsinformasjon for Enviage hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, bør forsiktighet utvises hos denne pasientgruppen.

Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet, bør det utvises forsiktighet når aliskiren gis ved tilstander som predisponerer for nedsatt nyrefunksjon, slik som hypovolemi (f.eks. pga. blodtap, alvorlig eller langvarig diaré, langvarig oppkast osv.), hjertesykdom, leversykdom eller nyresykdom. Etter markedsføring er det rapportert om akutt nyresvikt (reversibelt ved seponering av behandling) hos risikopasienter som fikk aliskiren. Ved ethvert tegn på nyresvikt bør aliskirenbehandlingen seponeres umiddelbart.

Nyrearteriestenose

Det foreligger ingen kontrollerte kliniske data vedrørende bruk av Enviage hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre. Som for andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet er det imidlertid en økt risiko for nyreinsuffisiens, inkludert akutt nyresvikt, når pasienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene. Dersom nyresvikt oppstår, bør behandlingen seponeres.

Moderate P-gp-hemmere

Samtidig bruk av 300 mg aliskiren og 200 mg ketokonazol medførte en 76 % økning i AUC for aliskiren, men det er forventet at P-gp-hemmere som ketokonazol øker konsentrasjonen i vev mer enn konsentrasjonen i plasma. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med moderate P-gp-hemmere som ketokonazol (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Enviage har ingen kjente klinisk relevante interaksjoner med legemidler som vanligvis brukes i behandling av hypertensjon eller diabetes.

Legemidler som har blitt undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier inkluderer acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, ramipril og hydroklortiazid. Ingen interaksjoner har blitt identifisert.

Samtidig administrering av aliskiren med enten valsartan (↓28 %), metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) ga mellom 20 % og 30 % endring i $C_{\max}$ eller AUC for Enviage. Ved samtidig administrering med atorvastatin økte AUC og $C_{\max}$ ved steady-state for Enviage med 50 %. Samtidig administrering av Enviage hadde ingen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til atorvastatin, valsartan, metformin eller amlodipin. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av Enviage eller disse legemidlene når de gis samtidig.

Biotilgjengeligheten av digoksin kan reduseres noe med Enviage.

Foreløpige data antyder at irbesartan kan redusere AUC og $C_{\max}$ for Enviage.

Hos forsøksdyr er det vist at P-gp er avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av Enviage. Indusere av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av Enviage.

CYP450-interaksjoner

Aliskiren hemmer ikke CYP450-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren induserer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke at aliskiren påvirker systemisk eksponering av substanser som hemmer, induserer eller metaboliseres av disse enzymene. Aliskiren metaboliseres minimalt av cytokrom P450-enzymene. Det forventes derfor ikke interaksjoner som følge av hemming eller indusering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hemmere påvirker imidlertid ofte også P-gp. Økt eksponering for aliskiren ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere som også hemmer P-gp kan derfor forventes (se P-glykoprotein-interaksjoner nedenfor).

P-glykoprotein-interaksjoner

I prekliniske studier er det vist at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det sentrale efflukssystemet knyttet til intestinal absorpsjon og ekskresjon av aliskiren via galle. Induktorer av P-gp (Johannesurt, rifampicin) kan derfor redusere biotilgjengeligheten av Enviage. Til tross for at dette ikke er undersøkt for aliskiren, er det kjent at P-gp også kontrollerer vevsopptak for en rekke ulike substrater, og at P-gp-hemmere kan øke vev/plasmakonsentrasjonsforholdet. P-gp-hemmere kan dermed øke nivået i vev mer enn i plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på P-gp-nivå vil trolig avhenge av grad av hemming av denne transportpumpen.

P-gp-substrater eller svake hemmere

Det har ikke blitt observert relevante interaksjoner med atenolol, digoksin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig bruk av atorvastatin (80 mg) økte AUC for aliskiren (300 mg) ved "steady-state" og $C_{\max}$ med 50 %.

Moderate P-gp-hemmere

Samtidig bruk av ketokonazol (200 mg) og aliskiren (300 mg) medførte en 80 % økning i plasmanivå av aliskiren (AUC og $C_{\max}$). Prekliniske studier indikerer at samtidig bruk av aliskiren og ketokonazol øker gastrointestinal absorpsjon av aliskiren og reduserer ekskresjon via galle. Endringen i plasmanivå av aliskiren i nærvær av ketokonazol forventes å ligge innenfor et område som kan oppnås dersom

aliskirendosen doubles. Aliskirendoser opp til 600 mg, eller to ganger høyeste anbefalte terapeutiske dose, har vist seg å være godt tolerert i kontrollerte kliniske studier. Det er likevel forventet at P-gp-hemmere øker konsentrasjonen i vev mer enn konsentrasjonen i plasma. Forsiktighet bør derfor utvises når aliskiren gis samtidig med ketokonazol eller andre moderate P-gp-hemmere (itraconazol, klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

Potente P-gp-hemmere

En enkeltdose interaksjonsstudie hos friske personer har vist at ciklosporin (200 and 600 mg) øker C_{max} for aliskiren 75 mg tilnærmet 2,5 ganger og AUC tilnærmet 5 ganger. Økningen kan være mer uttalt ved bruk av høyere aliskirendoser. Samtidig bruk av aliskiren og potente P-gp-hemmere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Furosemid

Når aliskiren og furosemid ble gitt samtidig ble AUC og C_{max} for furosemid redusert med henholdsvis 28 % og 49 %. Det anbefales derfor at effektene monitoreres når furosemidbehandlingen innledes og justeres for å unngå mulig redusert effekt i kliniske tilfeller med væskeoverskudd.

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs)

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet kan NSAIDs svekke den antihypertensive effekten av aliskiren. Videre kan samtidig bruk av aliskiren og NSAIDs hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (dehydrerte pasienter eller eldre pasienter) gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen av aliskiren og et NSAID påkriver dermed forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter.

Kalium og kaliumsparende diuretika

Basert på erfaring med bruk av andre midler som påvirker renin-angiotensinsystemet, kan samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre midler som kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin), medføre økning av serumkalium. Forsiktighet anbefales dersom samtidig bruk er nødvendig.

Grapefruktjuice

På grunn av manglende data kan ikke en potensiell risiko for interaksjon mellom grapefruktjuice og aliskiren utelukkes. Enviage bør ikke tas sammen med grapefruktjuice.

Warfarin

Effekten av Enviage på farmakokinetikken til warfarin har ikke blitt undersøkt.

Matinntak

Måltider med høyt fettinnhold har vist seg å redusere absorpsjonen av Enviage betydelig.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av aliskiren hos gravide kvinner. Enviage var ikke teratogent hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre legemidler som virker direkte på RAS har blitt assosiert med alvorlige misdannelser av fosteret og neonatal død. I likhet med ethvert legemiddel som virker direkte på RAS skal ikke Enviage brukes under første trimester av graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Bruk under andre- og tredje trimester er kontraindisert (se pkt. 4.3). Helsepersonell som forskriver legemidler som virker på RAS skal informere fertile kvinner om den potensielle risikoen ved bruk av disse legemidlene under graviditet. Enviage bør seponeres dersom graviditet oppdages under behandlingen.

Amming

Det er ukjent hvorvidt aliskiren utskilles i human morsmelk. Enviage ble utskilt i melk hos diende rotter. Bruk hos kvinner som ammer er derfor ikke anbefalt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner må det imidlertid tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan opptre leilighetsvis ved inntak av antihypertensiva. Enviage har ubetydelig effekt på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten til Enviage har blitt undersøkt hos flere enn 7800 pasienter, deriblant flere enn 2300 som ble behandlet i mer enn 6 måneder, og flere enn 1200 som ble behandlet i mer enn 1 år. Forekomsten av bivirkninger viste ingen sammenheng med kjønn, alder, kroppsmasseindeks, rase eller etnisk tilhørighet. Behandling med Enviage ved doser opp til 300 mg medførte en total forekomst av bivirkninger som var tilsvarende som for placebo. Bivirkningene har generelt vært milde og forbigående, og seponering har kun vært nødvendig i sjeldne tilfeller. Den vanligste bivirkningen er diaré.

Forekomsten av hoste var lignende hos pasienter som fikk placebo (0,6 %) og pasienter som fikk Enviage (0,9 %).

Bivirkningene (Tabell 1) er rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først. Følgende frekvensinndeling er benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), inkludert isolerte tilfeller. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1

Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Diaré
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Utslett
Sjeldne:	Angioødem

Angioødem har forekommet ved behandling med Enviage. I kontrollerte kliniske studier forekom angioødem sjelden ved behandling med Enviage, med en frekvens sammenlignbar med behandling med placebo eller hydroklortiazid. Det er også rapportert tilfeller av angioødem etter markedsføring (ikke kjent hyppighet). Dersom det oppstår symptomer som indikerer en allergisk reaksjon (spesielt åndenød, problemer med å svelge eller hevelser i ansikt, ekstremiteter, øyne, lepper og/eller tunge) bør pasienten avbryte behandlingen og kontakte legen (se pkt. 4.4).

Laboratoriefunn

I forbindelse med bruk av Enviage i kontrollerte, kliniske studier ble det registrert mindre vanlige tilfeller av klinisk relevante endringer i standard laboratorieparametre. I kliniske studier på hypertensive pasienter hadde Enviage ingen klinisk signifikant effekt på total kolesterol, "high density lipoprotein"-kolesterol (HDL-C), fastende triglyserider, fastende glukose eller urinsyre.

Hemoglobin og hematokrit: Det ble observert små reduksjoner i hemoglobin og hematokrit (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumprosent). Ingen pasienter seponerte behandlingen p.g.a. anemi. Denne effekten sees også med andre legemidler som virker på renin-angiotensinsystemet, slik som angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) og angiotensinreseptorantagonister.

Serumkalium: Økningen i serumkalium var minimal og sjelden hos pasienter med essensiell hypertensjon som fikk Enviage alene (0,9 %, versus 0,6 % med placebo). I en studie der Enviage ble brukt i kombinasjon med en ACE-hemmer hos en diabetisk populasjon forekom imidlertid økninger i

serumkalium hyppigere (5,5 %). Rutinemessig monitorering av elektrolytter og nyrefunksjon er derfor indisert, hos pasienter med diabetes mellitus, nyresykdom eller hjertesvikt i likhet med ethvert annet legemiddel som virker på RAS-systemet.

Etter markedsføring er det rapportert om nedsatt nyrefunksjon og tilfeller av akutt nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Det er kun begrensede data tilgjengelig vedrørende overdosering hos mennesker. Det mest sannsynlige tegn på overdose er hypotensjon, som skyldes den antihypertensive effekten til aliskiren. Dersom symptomatisk hypotensjon forekommer bør støttende tiltak iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Reninhemmer, ATC-kode: C09XA02

Aliskiren er en oral, ikke-peptid, potent og selektiv direkte hemmer av humant renin.

Ved å hemme enzymet renin hemmer aliskiren RAS ved aktiveringspunktet, blokkerer konverteringen av angiotensinogen til angiotensin I og reduserer nivåene av angiotensin I og angiotensin II. Mens andre legemidler som hemmer RAS (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister) forårsaker en kompensatorisk økning av plasmareninaktiviteten (PRA), reduserer behandling med aliskiren PRA hos hypertensive pasienter med ca. 50 til 80 %. Tilsvarende reduksjoner ble observert når aliskiren ble gitt sammen med andre antihypertensiva. De kliniske konsekvensene av ulik effekt på PRA er foreløpig ikke kjent.

Hypertensjon

Hos hypertensive pasienter medførte administrering av Enviage én gang daglig ved doser på 150 mg og 300 mg en doseavhengig reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, som vedvarte gjennom hele doseintervallet på 24 timer (vedvarende fordelaktig effekt tidlig om morgenen), med en gjennomsnittlig "peak/through" ratio for diastolisk blodtrykk på opp til 98 % for 300 mg dosen. 85 til 90 % av den maksimale blodtrykkssenkende effekten ble observert etter 2 uker. Den blodtrykkssenkende effekten ble opprettholdt ved langtidsbehandling, og var uavhengig av alder, kjønn, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet. Enviage har blitt undersøkt hos 1864 pasienter fra 65 år og eldre, og hos 426 pasienter fra 75 år og eldre.

Studier med Enviage monoterapi har vist blodtrykkssenkende effekter som er sammenlignbare med andre klasser antihypertensiva, inkl. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister. Ved sammenligning med et diuretikum (hydroklortiazid - HCTZ) reduserte Enviage 300 mg det systoliske/diastoliske blodtrykket med 17,0/12,3 mmHg etter 12 uker, sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg. Hos hypertensive pasienter med diabetes var Enviage monoterapi sikkert og effektivt.

Det finnes studier på kombinasjonsbehandling hvor Enviage har blitt gitt sammen med diuretikumet hydroklortiazid, ACE-hemmeren ramipril, kalsiumkanalblokkeren amlodipin, angiotensin II-reseptorantagonisten valsartan og betablokkeren atenolol. Disse kombinasjonene ble godt tolerert. Enviage hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når den ble gitt i tillegg til hydroklortiazid og ramipril. Hos pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på 5 mg av kalsiumantagonisten amlodipin, hadde tilleggsbehandling med Enviage 150 mg en blodtrykkssenkende effekt som tilsvarer en økning i amlodipin-dosen til 10 mg, men med en lavere forekomst av ødemer (2,1 % med aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg versus 11,2 % med amlodipin 10 mg). Enviage hadde en additiv blodtrykkssenkende effekt når den ble gitt sammen med angiotensin II-reseptorantagonisten valsartan i en studie som var designet spesielt for å undersøke effekt av kombinasjonsbehandlingen.

Hos overvektige, hypertensive pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på HCTZ 25 mg, ga tilleggsbehandling med Enviage 300 mg en ytterligere blodtryksreduksjon som var sammenlignbar med tilleggsbehandling med irbesartan 300 mg eller amlodipin 10 mg. Hos hypertensive pasienter med diabetes ga Enviage additiv blodtrykkssenkende effekt når det ble gitt sammen med ramipril, mens kombinasjonen Enviage og ramipril ga en lavere forekomst av hoste (1,8 %) enn ramipril (4,7 %).

Det har ikke vært tegn på hypotensjon etter første dose, og ingen effekt på pulsen hos pasienter som har blitt behandlet i kontrollerte, kliniske studier. Uttalt hypotensjon var mindre vanlig (0,1 %) hos pasienter med ukomplisert hypertensjon som fikk behandling med Enviage alene. Hypotensjon var også mindre vanlig (< 1 %) ved kombinasjonsbehandling med andre antihypertensiva. Når behandlingen opphørte returnerte blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået i løpet av en periode på flere uker, uten tegn på "rebound" effekt på blodtrykk eller PRA.

I en 3 måneder lang studie hos 302 pasienter med mild stabil hjertesvikt, hvor samtlige brukte standardbehandling for stabil hjertesvikt, ble et tillegg av Enviage 150 mg godt tolerert. Nivå av B-type natriuretisk peptid (BNP) ble redusert med 25 % i Enviage-armen sammenlignet med placebo-armen. Den kliniske relevansen av denne reduksjonen er imidlertid ukjent.

I en 6 måneder lang studie hos 599 hypertensive pasienter med type-2-diabetes mellitus og nefropati, hvor samtlige brukte losartan 100 mg og optimal antihypertensiv behandling, medførte et tillegg av Enviage 300 mg til 20 % reduksjon av urin-albumin:kreatinin ratio (UACR) sammenlignet med placebo. UACR gikk fra 58 mg/mmol til 46 mg/mmol. Andelen pasienter som fikk redusert UACR med minst 50 % fra "baseline" til endepunkt var på 24,7 % og 12,5 % for henholdsvis Enviage og placebo. Den kliniske relevansen av reduksjon av UACR i fravær av en blodtrykkseffekt er ikke fastslått. Enviage påvirket ikke nivået av serumkreatinin, men ble forbundet med en økt forekomst (4,2 % vs. 1,9 % for placebo) av serumkaliumnivå $\geq 6,0$ mmol/l, selv om dette ikke var statistisk signifikant.

Det er per i dag ukjent hvorvidt Enviage har en gunstig effekt på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet samt målorganskade.

Elektrofysiologi i hjertet

Det ble ikke rapportert om effekt på QT-intervall i en randomisert, dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrollert studie ved bruk av standard og Holter elektrokardiografi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aliskiren nås 1-3 timer etter oralt inntak. Absolutt biotilgjengelighet av aliskiren er ca. 2-3 %. Måltider med et høyt fettinnhold reduserer C_{max} med 85 % og AUC med 70 %. Steady-state plasmakonsentrasjon nås innen 5-7 dager etter administrering en gang daglig. Steady-state nivået er ca. 2 ganger høyere enn ved den innledende dosen.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state ca. 135 liter, noe som indikerer at aliskiren har en omfattende distribusjon til ekstravaskulære rom. Plasmaproteinbindingen av aliskiren er moderat (47-51 %) og uavhengig av konsentrasjonen.

Metabolisme og eliminering

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 40 timer (intervall 34-41 timer). Aliskiren elimineres hovedsakelig uendret via feces (78 %). Ca. 1,4 % av total oral dose metaboliseres. Enzymet CYP3A4 er ansvarlig for denne metabolismen. Ca. 0,6 % av dosen gjenfinnes i urinen etter oral administrering. Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposeringen for aliskiren økte mer enn proporsjonalt med doseøkningen. En dobling av dosen (administrering av enkeltdoser i doseområdet 75-600 mg) førte til økninger i AUC og $C_{\max}$ på henholdsvis ~2,3 og 2,6 ganger. Denne ikke-lineariteten kan være mer uttalt ved steady-state. Mekanismene som er ansvarlig for avvik fra linearitet er ikke klarlagt. En mulig mekanisme er metning av transportmolekyler ved absorpsjonsetet eller i den hepatobiliære ekskresjonsveien.

Pasientkarakteristika

Aliskiren er et effektivt antihypertensivum til behandling én gang daglig, uavhengig av kjønn, alder, kroppsmasseindeks og etnisk tilhørighet.

AUC er 50 % høyere hos eldre (> 65 år) enn hos yngre personer. Kjønn, vekt og etnisk tilhørighet har ingen klinisk relevant betydning for farmakokinetikken til aliskiren.

Farmakokinetikken til aliskiren ble undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad. Relativ AUC og $C_{\max}$ for aliskiren hos individer med nedsatt nyrefunksjon var fra 0,8 til 2 ganger nivået hos friske individer etter administrering av en enkeltdose og ved steady-state. De observerte endringene korrelerte imidlertid ikke med alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering av den innledende dosen Enviage er ikke nødvendig hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør imidlertid utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til aliskiren ble ikke signifikant påvirket hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering av den innledende dosen aliskiren er derfor ikke nødvendig hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogent potensiale ble undersøkt i en 2-årig studie hos rotter og en 6-måneders studie hos transgene mus. Det ble ikke avdekket noe karsinogent potensiale. Funn av et adenom i kolon og et adenokarsinom i cecum ved dosen 1500 mg/kg/dag var ikke statistisk signifikant. Selv om det er kjent at aliskiren har et irritasjonspotensiale ble sikkerhetsmarginene ved dosen 300 mg (i en studie på friske frivillige) vurdert å være tilstrekkelige. Marginene var 9-11 ganger basert på fekal konsentrasjon, eller 6 ganger basert på konsentrasjon i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karsinogenisitetstudien hos rotter.

Aliskiren hadde ikke mutagent potensiale i *in vitro* og *in vivo* mutagenisitetstudier. Undersøkelsene inkluderte *in vitro*-studier på bakterier og mammalske celler og *in vivo* studier hos rotter.

Reproduksjonstoksiske studier med aliskiren avdekket ingen tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenisitet ved doser på opp til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Doser på opp til 250 mg/kg/dag påvirket ikke fertilitet, prenatal utvikling og postnatal utvikling hos rotter. Dosene gitt til rotter og kaniner ga en systemisk eksponering som var henholdsvis 1 til 4 og 5 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker (300 mg).

Sikkerhetsfarmakologiske studier avdekket ingen bivirkninger på sentralnervesystemet eller på respiratoriske eller kardiovaskulære funksjoner. Funn fra toksikologistudier med gjentatt dosering hos dyr var konsistente med det kjente lokale irritasjonspotensialet eller de forventede farmakologiske effektene til aliskiren.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Krysspovidon
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Povidon
Silika, kolloidal vannfri
Hypromellose
Makrogol
Talkum
Jernoksid, svart (E 172)
Jernoksid, rød (E 172)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PA/Alu/PVC blisterpakninger

Pakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter.

Pakninger inneholdende 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/406/011-020/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

22.08.2007

10. OPPDATERINGSDATO

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER(E) AV TILVIRKERTILLATELSE
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at et legemiddelovervåkningssystem, som beskrevet i versjon 8,0 presentert i Modul 1.8.1 i søknaden om markedsføringstillatelse, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikohåndteringsplan

Innehaver av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å gjennomføre studier og ytterligere aktiviteter for legemiddelovervåkning som beskrevet i detalj i legemiddelovervåkningsplanen, i henhold til risikohåndteringsplanen (RMP) versjon 30. mai 2007, presentert i Modul 1.8.2 i søknaden om markedsføringstillatelse samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av CHMP.

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal en oppdatert RMP sendes inn på samme tidspunkt som den neste Periodic Safety Update Report (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- Når det fremkommer ny informasjon som kan påvirke den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkningsplanen eller risiko-minimeringsaktiviteter.
- Innen 60 dager etter at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- På forespørsel fra EMEA.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENHETSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enviage 150 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/406/001/NO	7 film-coated tablets
EU/1/07/406/002/NO	14 film-coated tablets
EU/1/07/406/003/NO	28 film-coated tablets
EU/1/07/406/004/NO	30 film-coated tablets
EU/1/07/406/005/NO	50 film-coated tablets
EU/1/07/406/006/NO	56 film-coated tablets
EU/1/07/406/008/NO	90 film-coated tablets

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Enviage 150 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

BLISTER (KALENDERPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enviage 150 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enviage 150 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
28 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 28 tabletter.
49 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/406/007/NO 84 film-coated tablets (3x28)
EU/1/07/406/009/NO 98 film-coated tablets (2x49)
EU/1/07/406/010/NO 280 film-coated tablets (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Enviage 150 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enviage 150 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 28 tabletter.
98 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.
280 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/406/007/NO 84 film-coated tablets (3x28)
EU/1/07/406/009/NO 98 film-coated tablets (2x49)
EU/1/07/406/010/NO 280 film-coated tablets (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Enviage 150 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENHETSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enviage 300 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/07/406/011/NO	7 film-coated tablets
EU/1/07/406/012/NO	14 film-coated tablets
EU/1/07/406/013/NO	28 film-coated tablets
EU/1/07/406/014/NO	30 film-coated tablets
EU/1/07/406/015/NO	50 film-coated tablets
EU/1/07/406/016/NO	56 film-coated tablets

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Enviage 300 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

BLISTER (KALENDERPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enviage 300 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enviage 300 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.
28 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 28 tabletter.
30 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 30 tabletter.
49 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/406/017/NO	84 film-coated tablets (3x28)
EU/1/07/406/018/NO	90 film-coated tablets (3x30)
EU/1/07/406/019/NO	98 film-coated tablets (2x49)
EU/1/07/406/020/NO	280 film-coated tablets (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Enviage 300 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enviage 300 mg filmdrasjerte tabletter
Aliskiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 28 tabletter.
90 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 3 pakninger, hver med 30 tabletter.
98 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 2 pakninger, hver med 49 tabletter.
280 filmdrasjerte tabletter
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/406/017/NO	84 film-coated tablets (3x28)
EU/1/07/406/018/NO	90 film-coated tablets (3x30)
EU/1/07/406/019/NO	98 film-coated tablets (2x49)
EU/1/07/406/020/NO	280 film-coated tablets (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Enviage 300 mg

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Enviage 150 mg filmdrasjerte tabletter Aliskiren

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Enviage er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Enviage
3. Hvordan du bruker Enviage
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Enviage
6. Ytterligere informasjon

1. HVA ENVIAGE ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Enviage tilhører en ny legemiddelklasse som kalles reninhemmere. Enviage hjelper til med å senke høyt blodtrykk. Reninhemmere reduserer mengden angiotensin II som produseres av kroppen. Angiotensin II gjør at blodkarene trekker seg sammen, slik at blodtrykket øker. Når mengden angiotensin II reduseres, slapper blodårene av, og blodtrykket senkes.

Høyt blodtrykk øker arbeidsbelastningen på hjertet og blodkarene. Dersom dette pågår over lengre tid, kan blodkarene i hjernen, hjertet og nyrene skades, noe som kan føre til slag, hjertesvikt, hjerteinfarkt eller nyresvikt. Ved å senke blodtrykket til normalt nivå reduseres risikoen for å utvikle disse sykdommene.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER ENVIAGE

Bruk ikke Enviage

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor aliskiren eller et av de andre innholdsstoffene i Enviage. Rådfør deg med lege dersom du tror du kan være allergisk.
- hvis du allerede har opplevd angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge) ved bruk av aliskiren.
- de siste 6 månedene av en graviditet, eller dersom du ammer, se avsnitt om "Graviditet og amming".
- hvis du bruker ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller ved andre tilstander, for eksempel reumatoid artritt eller atopisk dermatitt) eller verapamil (et legemiddel brukt for å senke blodtrykket, behandle uregelmessig hjerterytme eller angina pectoris) eller kinidin (et legemiddel brukt for å behandle uregelmessig hjerterytme).

Vis forsiktighet ved bruk av Enviage

- hvis du bruker diuretika (en type legemiddel, også kjent som vanndrivende tabletter, som øker urinproduksjonen).
- hvis du har nedsatt nyrefunksjon.
- hvis du opplever angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge).

Informér legen din før du bruker Enviage dersom noe av dette gjelder for deg.

Bruk av Enviage hos barn og ungdom anbefales ikke.

Det foreligger ingen spesielle doseanbefalinger for pasienter i alderen 65 år eller eldre.

Bruk av andre legemidler sammen med Enviage

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Legen din kan være nødt til å endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler dersom du bruker et av de følgende legemidlene:

- legemidler som øker mengden av kalium i blodet ditt. Disse inkluderer kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd.
- furosemid, et legemiddel av typen som kalles diuretika, eller vanndrivende tabletter, som brukes til å øke urinproduksjonen.
- ketokonazol, et legemiddel som brukes til å behandle soppinfeksjoner.
- enkelte typer smertestillende som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Inntak av Enviage sammen med mat og drikke

Du bør ta Enviage én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta Enviage sammen med grapefruktjuice.

Graviditet og amming

Du må ikke ta Enviage hvis du er gravid. Det er viktig at du snakker med legen din umiddelbart dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du må ikke amme mens du tar Enviage.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg svimmel, og det kan påvirke konsentrasjonsevnen din. Før du kjører, bruker maskiner eller utfører andre oppmerksomhetskrevenende aktiviteter må du være sikker på at du vet hvordan du reagerer på effekten av Enviage.

3. HVORDAN DU BRUKER ENVIAGE

Bruk alltid Enviage slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg helt normale. Det er viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Den vanlige startdosen er en tablett på 150 mg én gang daglig.

Avhengig av hvordan du responderer på behandlingen kan det hende legen vil forskrive en høyere dose, en tablett på 300 mg én gang daglig. Legen kan forskrive Enviage sammen med andre legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk.

Administrasjonsmåte

Det anbefales at du tar tablettene sammen med litt vann. Du bør ta Enviage én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta Enviage sammen med grapefruktjuice.

Dersom du tar for mye av Enviage

Dersom du ved et uhell har tatt for mange Enviage-tabletter må du oppsøke lege umiddelbart. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

Dersom du har glemt å ta Enviage

Dersom du glemmer å ta en dose Enviage skal du ta den så snart du husker det, og deretter ta neste dose til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen skal du derimot ta den neste tablett til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Enviage forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 10 pasienter): Diaré.

Mindre vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 100 pasienter): Hudutslett.

Sjeldne (forekommer hos færre enn 1 av 1000 pasienter): Angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge).

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): Nyreproblemer.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER ENVIAGE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Enviage etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Enviage

- Virkestoff er aliskiren (som hemifumarat) 150 mg.
- Andre innholdsstoffer er krysspovidon, hypromellose, magnesiumstearat, makrogol, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon, kolloidal vannfri silika, talkum, titandioksid (E 171), svart jernoksid (E 172), rød jernoksid (E 172).

Hvordan Enviage ser ut og innholdet i pakningen

Enviage 150 mg filmdrasjerte tabletter er lyserosa, bikonvekse, runde tabletter merket med "IL" på en side og "NVR" på den andre siden.

Enviage er tilgjengelig i pakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. Pakninger inneholdende 84 (3x28), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være tilgjengelige i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Enviage 300 mg filmdrasjerte tabletter Aliskiren

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Enviage er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Enviage
3. Hvordan du bruker Enviage
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Enviage
6. Ytterligere informasjon

1. HVA ENVIAGE ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Enviage tilhører en ny legemiddelklasse som kalles reninhemmere. Enviage hjelper til med å senke høyt blodtrykk. Reninhemmere reduserer mengden angiotensin II som produseres av kroppen. Angiotensin II gjør at blodkarene trekker seg sammen, slik at blodtrykket øker. Når mengden angiotensin II reduseres, slapper blodårene av, og blodtrykket senkes.

Høyt blodtrykk øker arbeidsbelastningen på hjertet og blodkarene. Dersom dette pågår over lengre tid, kan blodkarene i hjernen, hjertet og nyrene skades, noe som kan føre til slag, hjertesvikt, hjerteinfarkt eller nyresvikt. Ved å senke blodtrykket til normalt nivå reduseres risikoen for å utvikle disse sykdommene.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER ENVIAGE

Bruk ikke Enviage

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor aliskiren eller et av de andre innholdsstoffene i Enviage. Rådfør deg med lege dersom du tror du kan være allergisk.
- hvis du allerede har opplevd angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge) ved bruk av aliskiren.
- de siste 6 månedene av en graviditet, eller dersom du ammer, se avsnitt om "Graviditet og amming".
- hvis du bruker ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller ved andre tilstander, for eksempel reumatoid artritt eller atopisk dermatitt) eller verapamil (et legemiddel brukt for å senke blodtrykket, behandle uregelmessig hjerterytme eller angina pectoris) eller kinidin (et legemiddel brukt for å behandle uregelmessig hjerterytme).

Vis forsiktighet ved bruk av Enviage

- hvis du bruker diuretika (en type legemiddel, også kjent som vanndrivende tabletter, som øker urinproduksjonen).
- hvis du har nedsatt nyrefunksjon.
- hvis du opplever angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge).

Informér legen din før du bruker Enviage dersom noe av dette gjelder for deg.

Bruk av Enviage hos barn og ungdom anbefales ikke.

Det foreligger ingen spesielle doseanbefalinger for pasienter i alderen 65 år eller eldre.

Bruk av andre legemidler sammen med Enviage

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Legen din kan være nødt til å endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler dersom du bruker et av de følgende legemidlene:

- legemidler som øker mengden av kalium i blodet ditt. Disse inkluderer kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd.
- furosemid, et legemiddel av typen som kalles diuretika, eller vanndrivende tabletter, som brukes til å øke urinproduksjonen.
- ketokonazol, et legemiddel som brukes til å behandle soppinfeksjoner.
- enkelte typer smertestillende som kalles ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Inntak av Enviage sammen med mat og drikke

Du bør ta Enviage én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta Enviage sammen med grapefruktjuice.

Graviditet og amming

Du må ikke ta Enviage hvis du er gravid. Det er viktig at du snakker med legen din umiddelbart dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du må ikke amme mens du tar Enviage.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg svimmel, og det kan påvirke konsentrasjonsevnen din. Før du kjører, bruker maskiner eller utfører andre oppmerksomhetskrevede aktiviteter må du være sikker på at du vet hvordan du reagerer på effekten av Enviage.

3. HVORDAN DU BRUKER ENVIAGE

Bruk alltid Enviage slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg helt normale. Det er viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Den vanlige startdosen er en tablett på 150 mg én gang daglig.

Avhengig av hvordan du responderer på behandlingen kan det hende legen vil forskrive en høyere dose, en tablett på 300 mg én gang daglig. Legen kan forskrive Enviage sammen med andre legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk.

Administrasjonsmåte

Det anbefales at du tar tablettene sammen med litt vann. Du bør ta Enviage én gang daglig sammen med et lett måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Du bør ikke ta Enviage sammen med grapefruktjuice.

Dersom du tar for mye av Enviage

Dersom du ved et uhell har tatt for mange Enviage-tabletter må du oppsøke lege umiddelbart. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

Dersom du har glemt å ta Enviage

Dersom du glemmer å ta en dose Enviage skal du ta den så snart du husker det, og deretter ta neste dose til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen skal du derimot ta den neste tablett til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Enviage forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 10 pasienter): Diaré.

Mindre vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 100 pasienter): Hudutslett.

Sjeldne (forekommer hos færre enn 1 av 1000 pasienter): Angioødem (åndenød eller problemer med å svelge, eller hevelser i ansikt, hender og føtter, øyne, lepper og/eller tunge).

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): Nyreproblemer.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER ENVIAGE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Enviage etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Enviage

- Virkestoff er aliskiren 300 mg (som hemifumarat).
- Andre innholdsstoffer er krysspovidon, hypromellose, magnesiumstearat, makrogol, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon, kolloidal vannfri silika, talkum, titandioksid (E 171), svart jernoksid (E 172), rød jernoksid (E 172).

Hvordan Enviage ser ut og innholdet i pakningen

Enviage 300 mg filmdrasjerte tabletter er lyserøde, bikonvekse, ovale tabletter merket med "IU" på en side og "NVR" på den andre siden.

Enviage er tilgjengelig i pakninger inneholdende 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter.

Pakninger inneholdende 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter er multipakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være tilgjengelige i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent