

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enviage 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Jasnoróżowa, dwuwypukła, okrągła tabletka z oznaczeniem „IL” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka preparatu Enviage wynosi 150 mg raz na dobę. U pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć do 300 mg raz na dobę.

Działanie przeciwnadciśnieniowe występuje zasadniczo w ciągu dwóch tygodni (85-90%) po rozpoczęciu leczenia dawką 150 mg raz na dobę.

Enviage można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Enviage należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy spożywać soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Enviage.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Enviage nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej lat 18 ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Obrzęk naczynioruchowy po aliskiren w wywiadzie.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

Równoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną, bardzo silnie działającym inhibitorem P-gp, oraz innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (chinidyną, werapamilem) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów otrzymujących inne produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna (RAS) i (lub) u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) cukrzycą w czasie stosowania aliskirenu istnieje zwiększone ryzyko hiperkaliemii.

U pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca (klasy III lub IV wg NYHA – ang. New York Heart Association) należy zachować ostrożność stosując aliskiren.

W przypadku wystąpienia ciężkiej i uporczywej biegunki, należy przerwać stosowanie preparatu Enviage.

Obrzęk naczynioruchowy

Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, u pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego. W razie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Enviage i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zapewnienia drożności dróg oddechowych pacjenta.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) ze znacznym niedoborem sodu (np. pacjenci otrzymujący duże dawki leków moczopędnych) po rozpoczęciu leczenia preparatem Enviage może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Stan ten należy wyrównać przed podaniem preparatu Enviage lub rozpocząć leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych nie oceniano preparatu Enviage u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) $< 30 \text{ ml/min}$), dializowanych, z zespołem nerczycowym lub nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym w wywiadzie. Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Enviage.

Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, należy zachować ostrożność stosując aliskiren u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. skutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby lub choroby nerek. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Nie istnieją dane z kontrolowanych badań klinicznych dotyczące stosowania produktu Enviage u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej nerki. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie leku.

Umiarkowane inhibitory P-gp

Stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg równocześnie z ketokonazolem w dawce 200 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o 76%, jednakże, oczekuje się, że inhibitory P-gp takie jak ketokonazol będą zwiększać stężenie w tkankach bardziej niż w osoczu. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z umiarkowanymi inhibitorami P-gp, takimi jak ketokonazol (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie są znane żadne klinicznie istotne interakcje produktu Enviage z produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub cukrzycy.

Preparaty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu, ramipryl i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.

Równoczesne podawanie aliskirenu z walsartanem ($\downarrow 28\%$), metforminą ($\downarrow 28\%$), amlodypiną ($\uparrow 29\%$) lub cymetydyną ($\uparrow 19\%$) spowodowało zmianę pomiędzy 20% i 30% wartości $C_{\max}$ lub AUC produktu Enviage. Po podaniu z atorwastatyną, wartości AUC i $C_{\max}$ produktu Enviage w stanie stacjonarnym zwiększyły się o 50%. Równoczesne podawanie produktu Enviage nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, walsartanu, metforminy lub amlodypiny. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu Enviage ani podawanych równocześnie wymienionych produktów leczniczych.

Dostępność biologiczna digoksyny może być nieznacznie zmniejszona przez Enviage.

Wstępne dane sugerują, że irbesartan może zmniejszać AUC i $C_{\max}$ produktu Enviage.

Na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że P-gp jest głównym wyznacznikiem dostępności biologicznej produktu Enviage. Preparaty indukujące P-gp (ziele dziurawca, ryfampicyna) mogą dlatego zmniejszać dostępność biologiczną produktu Enviage.

Interakcje z cytochromem CYP450

Aliskiren nie hamuje aktywności izoenzymów cytochromu CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren nie indukuje CYP3A4 dlatego nie należy spodziewać się aby wpływał na ekspozycję ogólnoustrojową substancji, które hamują, indukują lub są metabolizowane przez te enzymy. Aliskiren jest metabolizowany w niewielkim stopniu przez enzymy cytochromu P-450, stąd nie należy się spodziewać interakcji spowodowanych hamowaniem lub indukowaniem izoenzymów cytochromu CYP450. Jednakże inhibitory CYP3A4 wpływają często na P-gp i dlatego można się spodziewać zwiększonej ekspozycji na aliskiren podczas równoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4, które również hamują P-gp (patrz interakcje z glikoproteiną P poniżej).

Interakcje z glikoproteiną P (ang. P—glycoprotein)

W badaniach przedklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. efflux system) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią. Dlatego induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego, ryfampicyna) mogą zmniejszać dostępność biologiczną produktu Enviage. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem,

wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

Substraty lub słabe inhibitory P-gp

Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, amlodypiną ani cymetydyną. Wartości AUC i C_{max} aliskirenu w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg.

Umiarkowane inhibitory P-gp

Równoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg i aliskirenu w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie stężenia aliskirenu w osoczu (AUC i C_{max}) o 80%. Badania przedkliniczne wskazują, że równoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu będzie mieścić się w granicach wartości osiąganych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. Mimo to, oczekuje się, że inhibitory P-gp będą zwiększać stężenie w tkankach bardziej niż w osoczu. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (itakonazolem, klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

Silne inhibitory P-gp

Badanie na zdrowych osobnikach dotyczące interakcji typu lek-lek po podaniu jednorazowym wykazało, że cyklosporyna w dawkach wynoszących od 200 mg do 600 mg zwiększa wartość C_{max} aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Wzrost ten może być większy w przypadku większych dawek aliskirenu. Dlatego, równoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Furosemid

Gdy aliskiren podawano jednocześnie z furosemidem, wartości AUC i C_{max} furosemidu zmniejszyły się odpowiednio o 28% i 49%. Dlatego, aby uniknąć potencjalnego zmniejszenia korzyści z leczenia z powodu gromadzenia płynów, zaleca się monitorowanie działań w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Podobnie jak inne leki działające na układ renina-angiotensyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aliskirenu z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Potas i leki moczopędne oszczędzające potas

W oparciu o doświadczenie z zastosowaniem innych substancji, które wpływają na układ renina-angiotensyna, równoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas lub innych substancji, które mogą zwiększać stężenie potasu (np. heparyna) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. W przypadku konieczności jednoczesnego podawania tych leków, zaleca się ostrożność.

Sok grejpfrutowy

Ze względu na brak danych nie można wykluczyć potencjalnych interakcji pomiędzy sokiem grejpfrutowym i aliskirenem. Nie należy spożywać soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Enviage.

Warfaryna

Wpływ produktu Enviage na farmakokinetykę warfaryny nie był oceniany.

Spożycie pokarmu

Wykazano, że pokarmy o dużej zawartości tłuszczu znacznie zmniejszają wchłanianie produktu Enviage.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Enviage nie miał działania teratogenne u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna (RAS) powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów i śmierć noworodków. Podobnie, jak innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna (RAS), produktu Enviage nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży lub u kobiet planujących ciążę, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Lekarze przepisujący wszelkie leki działające na układ renina-angiotensyna powinni poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku związanym ze stosowaniem tych leków w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, stosowanie preparatu Enviage należy przerwać.

Laktacja

Nie wiadomo, czy aliskiren przenika do mleka kobiecego. Enviage przenika do mleka karmiących samic szczura. Dlatego nie zaleca się jego stosowania u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że podczas przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie. Wpływ Enviage na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu jest nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Preparat Enviage oceniano pod kątem bezpieczeństwa stosowania u ponad 7 800 pacjentów, w tym u 2 300 pacjentów leczonych przez ponad 6 miesięcy oraz u ponad 1 200 leczonych przez ponad 1 rok. Częstość występowania działań niepożądanych nie wykazywała związku z płcią, wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, rasą lub przynależnością do danej grupy etnicznej. Leczenie preparatem Enviage powodowało występowanie działań niepożądanych z częstością podobną do placebo w zakresie dawek do 300 mg. Działania niepożądane były na ogół łagodne i przemijające i tylko w rzadkich przypadkach wymagały przerwania leczenia. Najczęstszym działaniem niepożądanym leku jest biegunka.

Częstość występowania kaszlu była podobna wśród pacjentów otrzymujących placebo (0,6%) i Enviage (0,9%).

Działania niepożądane leku (Tabela 1) uporządkowano według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Wysypka
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy

W czasie leczenia preparatem Enviage występował obrzęk naczynioruchowy. W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia preparatem Enviage obrzęk naczynioruchowy występował rzadko, w częstości porównywalnej do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia hydrochlorotiazylem. Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu (częstość nieznana). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcję alergiczną (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, kończyn, oczu, warg i (lub) języka) pacjent powinien przerwać stosowanie preparatu i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań laboratoryjnych

W kontrolowanych badaniach klinicznych, klinicznie istotne zmiany w standardowych parametrach laboratoryjnych były niezbyt często związane ze stosowaniem leku Enviage. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym Enviage nie miał klinicznie istotnego wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości (HDL-C), stężenie trójglicerydów na czczo, stężenie glukozy na czczo lub stężenie kwasu moczowego.

Hemoglobina i hematokryt: Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procentu). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych leków działających na układ renina-angiotensyna, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagonisty receptorów angiotensyny.

Stężenie potasu w surowicy: U pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, leczonych preparatem Enviage w monoterapii zwiększenie stężenia potasu w surowicy było niewielkie i występowało rzadko (0,9% w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo). Jednak w jednym badaniu, w którym Enviage stosowano w skojarzeniu z inhibitorem ACE w populacji pacjentów z cukrzycą, zwiększenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej (5,5%). Dlatego, podobnie jak w przypadku wszystkich innych środków działających na układ renina-angiotensyna (RAS), wskazane jest rutynowe monitorowanie elektrolitów i czynności nerek u pacjentów z cukrzycą, chorobami nerek lub niewydolnością serca.

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania leku u ludzi są nieliczne. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu. W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitor reniny, kod ATC: C09XA02

Aliskiren jest czynnikiem po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna w punkcie aktywacji, blokując przekształcenie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne środki hamujące układ renina-angiotensyna (inhibitory ACE i antagoniści receptorów angiotensyny II) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne różnic we wpływie na aktywność reninową osocza nie są znane

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie preparatu Enviage raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku T/P (trough-to-peak ratio) dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej. Enviage został przebadany u 1 864 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz u 426 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Badania z preparatem Enviage stosowanym w monoterapii wykazały działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi porównywalne z działaniem preparatów przeciwnadciśnieniowych z innych grup, w tym inhibitorów ACE oraz antagonistów receptorów angiotensyny II. W porównaniu z lekiem moczopędnym (hydrochlorotiazydem – HCTZ), Enviage w dawce 300 mg zmniejszał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi o 17,0/12,3 mmHg, w porównaniu do zmniejszenia o 14,4/10,5 mmHg dla HCTZ w dawce 25 mg po 12 tygodniach leczenia. U pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym leczenie preparatem Enviage w monoterapii było bezpieczne i skuteczne.

Przeprowadzono badania dotyczące leczenia skojarzonego preparatem Enviage i lekiem moczopędnym hydrochlorotiazydem, inhibitorem ACE – ramiprylem, antagonistą wapnia – amlodypiną i antagonistą receptorów angiotensyny – walsartanem, jak również beta-adrenolitykiem, takim jak atenolol. Takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Enviage wykazywał addycyjne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi jeśli był stosowany jednocześnie z hydrochlorotiazydem lub ramiprylem. U pacjentów, u których nie uzyskano pożądanej reakcji podczas stosowania antagonisty wapnia – amlodypiny, w dawce 5 mg, dodanie preparatu Enviage w dawce 150 mg spowodowało działanie obniżające ciśnienie krwi, podobne do uzyskanego po zwiększeniu dawki amlodypiny do 10 mg, jednak częstość występowania obrzęku była mniejsza (aliskiren 150 mg/amlodypina 5 mg 2,1% w porównaniu do amlodypiny 10 mg 11,2%). W badaniu specjalnie zaplanowanym do oceny skuteczności leczenia skojarzonego, Enviage, stosowany w skojarzeniu z antagonistą receptora angiotensyny walsartanem wykazywał addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe.

U otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie uzyskano pożądanej reakcji podczas stosowania HCTZ w dawce 25 mg, leczenie skojarzone z preparatem Enviage w dawce 300 mg spowodowało addycyjne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, porównywalne z tym, jakie uzyskano podczas leczenia skojarzonego z irbesartanem w dawce 300 mg lub amlodypiną w dawce 10 mg. U pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, Enviage powodował addycyjne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, gdy podawano go w skojarzeniu z ramiprylem, a częstość występowania kaszlu była mniejsza, gdy stosowano Enviage w skojarzeniu z ramiprylem (1,8%) niż w przypadku ramiprylu w monoterapii (4,7%).

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Nasilone niedociśnienie tętnicze obserwowano niezbyt często (0,1%) u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, leczonych preparatem Enviage w monoterapii. Niedociśnienie tętnicze było również niezbyt częste ($< 1\%$) w przypadku leczenia skojarzonego z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W trwającym 3 miesiące badaniu, w którym uczestniczyło 302 pacjentów z umiarkowaną stabilną niewydolnością serca i wszyscy otrzymywali standardowe dla niewydolności serca leczenie, podanie dodatkowo produktu Enviage w dawce 150 mg było dobrze tolerowane. Stężenia peptydu natriuretycznego (BNP) były zmniejszone o 25% u pacjentów otrzymujących Enviage w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest jednak znane.

W trwającym 6 miesięcy badaniu, w którym uczestniczyło 599 pacjentów z nadciśnieniem, cukrzycą typu II i nefropatią, i w którym wszyscy pacjenci otrzymywali losartan w dawce 100 mg i zoptymalizowaną terapię przeciwnadciśnieniową jako tło, zastosowanie dodatkowo produktu Enviage w dawce 300 mg powodowało w porównaniu z placebo 20% redukcję wartości współczynnika stężenia albumin w moczu do stężenia kreatyniny (UACR), tj. z 58 mg/mmol do 46 mg/mmol. Stosunek pacjentów, u których UACR był zmniejszony o co najmniej 50% od wartości wyjściowej do punktu końcowego wynosił odpowiednio 24,7% i 12,5% dla produktu Enviage i placebo. Znaczenie kliniczne zmniejszenia wartości UACR nie zostało ustalone w przypadku braku wpływu na ciśnienie krwi. Enviage nie wpływał na stężenie kreatyniny w surowicy krwi, ale związany był ze zwiększoną częstotliwością (4,2% w porównaniu do 1,9% dla placebo) występowania stężenia potasu w surowicy krwi wynoszącego $\geq 6,0$ mmol/l chociaż nie było to statystycznie istotne.

Korzystny wpływ preparatu Enviage na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz powikłania narządowe nadciśnienia nie jest obecnie znany.

Elektrofizjologia serca

W randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z placebo i aktywną kontrolą, w którym stosowano elektrokardiografię standardową i holterowską, nie obserwowano wpływu na odstęp QT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85% oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są o około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i wydalanie

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (78%). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalane z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość/brak liniowości

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Charakterystyka u pacjentów

Aliskiren jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym, stosowanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od ich płci, wieku, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Pole powierzchni pod krzywą AUC jest o 50% większe u osób w podeszłym wieku (> 65 lat) niż u osób młodych. Płeć, masa ciała, przynależność do grupy etnicznej nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę aliskirenu.

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia. Względne wartości AUC i C_{max} aliskirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek były o 0,8 do 2-krotnie większe od wartości u osób zdrowych po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym. Zmiany te nie korelowały jednak ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej preparatu Enviage u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek, jednak zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania początkowej dawki aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze oceniano w 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych. Nie stwierdzono rakotwórczego działania leku. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolakoraka kątnicy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1 500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne. Pomimo, iż znane są właściwości drażniące aliskirenu, margines bezpieczeństwa uzyskany u ludzi po podaniu dawki 300 mg w badaniu z udziałem zdrowych ochotników uznano za odpowiedni przy 9-11-krotności na podstawie stężeń w kale i 6-krotności na podstawie stężeń w śluzówce w porównaniu do 250 mg/kg mc./dobę w badaniu działania rakotwórczego u szczurów.

Aliskiren był pozbawiony działania mutagennego w badaniach mutagenności *in vivo* i *in vitro*. W przeprowadzonych badaniach uwzględniono badania *in vitro* na komórkach bakterii i ssaków oraz badania *in vivo* na szczurach.

W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne podczas stosowania dawek do 600 mg/kg mc./dobę u szczurów lub 100 mg/kg mc./dobę u królików. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy nie były zmienione u szczurów po podaniu dawek do 250 mg/kg mc./dobę. Dawki stosowane u szczurów i królików powodowały całkowite narażenie na lek odpowiednio 1 do 4 i 5-krotnie większe niż w przypadku stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (300 mg).

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania podrażnień lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krospowidon
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Hypromeloza
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PA/Alu/PCV

Opakowania zawierające 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 lub 280 tabletek.

Opakowania zawierające 84 (3x28), 98 (2x49) lub 280 (20x14) tabletek stanowią opakowania zbiorcze.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/406/001-010

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

22.08.2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enviage 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Jasnoczerwona, dwuwypukła, owalna tabletka z oznaczeniem „IU” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka preparatu Enviage wynosi 150 mg raz na dobę. U pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć do 300 mg raz na dobę.

Działanie przeciwnadciśnieniowe występuje zasadniczo w ciągu dwóch tygodni (85-90%) po rozpoczęciu leczenia dawką 150 mg raz na dobę.

Enviage można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Enviage należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy spożywać soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Enviage.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Enviage nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej lat 18 ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Obrzęk naczynioruchowy po aliskiren w wywiadzie.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

Równoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną, bardzo silnie działającym inhibitorem P-gp, oraz innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (chinidyną, werapamilem) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów otrzymujących inne produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna (RAS) i (lub) u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) cukrzycą w czasie stosowania aliskirenu istnieje zwiększone ryzyko hiperkaliemii.

U pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca (klasy III lub IV wg NYHA – ang. New York Heart Association) należy zachować ostrożność stosując aliskiren.

W przypadku wystąpienia ciężkiej i uporczywej biegunki, należy przerwać stosowanie preparatu Enviage.

Obrzęk naczynioruchowy

Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, u pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego. W razie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Enviage i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zapewnienia drożności dróg oddechowych pacjenta.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) ze znacznym niedoborem sodu (np. pacjenci otrzymujący duże dawki leków moczopędnych) po rozpoczęciu leczenia preparatem Enviage może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Stan ten należy wyrównać przed podaniem preparatu Enviage lub rozpocząć leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych nie oceniano preparatu Enviage u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) $< 30 \text{ ml/min}$), dializowanych, z zespołem nerczycowym lub nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym w wywiadzie. Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Enviage.

Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, należy zachować ostrożność stosując aliskiren u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. skutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby lub choroby nerek. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Nie istnieją dane z kontrolowanych badań klinicznych dotyczące stosowania produktu Enviage u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej nerki. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie leku.

Umiarkowane inhibitory P-gp

Stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg równocześnie z ketokonazolem w dawce 200 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o 76%, jednakże, oczekuje się, że inhibitory P-gp takie jak ketokonazol będą zwiększać stężenie w tkankach bardziej niż w osoczu. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z umiarkowanymi inhibitorami P-gp, takimi jak ketokonazol (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie są znane żadne klinicznie istotne interakcje produktu Enviage z produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub cukrzycy.

Preparaty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu, ramipryl i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.

Równoczesne podawanie aliskirenu z walsartanem ($\downarrow$ 28%), metforminą ($\downarrow$ 28%), amlodypiną ($\uparrow$ 29%) lub cymetydyną ($\uparrow$ 19%) spowodowało zmianę pomiędzy 20% i 30% wartości $C_{\max}$ lub AUC produktu Enviage. Po podaniu z atorwastatyną, wartości AUC i $C_{\max}$ produktu Enviage w stanie stacjonarnym zwiększyły się o 50%. Równoczesne podawanie produktu Enviage nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, walsartanu, metforminy lub amlodypiny. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu Enviage ani podawanych równocześnie wymienionych produktów leczniczych.

Dostępność biologiczna digoksyny może być nieznacznie zmniejszona przez Enviage.

Wstępne dane sugerują, że irbesartan może zmniejszać AUC i $C_{\max}$ produktu Enviage.

Na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że P-gp jest głównym wyznacznikiem dostępności biologicznej produktu Enviage. Preparaty indukujące P-gp (ziele dziurawca, ryfampicyna) mogą dlatego zmniejszać dostępność biologiczną produktu Enviage.

Interakcje z cytochromem CYP450

Aliskiren nie hamuje aktywności izoenzymów cytochromu CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren nie indukuje CYP3A4 dlatego nie należy spodziewać się aby wpływał na ekspozycję ogólnoustrojową substancji, które hamują, indukują lub są metabolizowane przez te enzymy. Aliskiren jest metabolizowany w niewielkim stopniu przez enzymy cytochromu P-450, stąd nie należy się spodziewać interakcji spowodowanych hamowaniem lub indukowaniem izoenzymów cytochromu CYP450. Jednakże inhibitory CYP3A4 wpływają często na P-gp i dlatego można się spodziewać zwiększonej ekspozycji na aliskiren podczas równoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4, które również hamują P-gp (patrz interakcje z glikoproteiną P poniżej).

Interakcje z glikoproteiną P (ang. P—glycoprotein)

W badaniach przedklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. efflux system) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią. Dlatego induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego, ryfampicyna) mogą zmniejszać dostępność biologiczną produktu Enviage. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem,

wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

Substraty lub słabe inhibitory P-gp

Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, amlodypiną ani cymetydyną. Wartości AUC i C_{max} aliskirenu w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg.

Umiarkowane inhibitory P-gp

Równoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg i aliskirenu w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie stężenia aliskirenu w osoczu (AUC i C_{max}) o 80%. Badania przedkliniczne wskazują, że równoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu będzie mieścić się w granicach wartości osiąganych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. Mimo to, oczekuje się, że inhibitory P-gp będą zwiększać stężenie w tkankach bardziej niż w osoczu. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (itakonazolem, klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

Silne inhibitory P-gp

Badanie na zdrowych osobnikach dotyczące interakcji typu lek-lek po podaniu jednorazowym wykazało, że cyklosporyna w dawkach wynoszących od 200 mg do 600 mg zwiększa wartość C_{max} aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Wzrost ten może być większy w przypadku większych dawek aliskirenu. Dlatego, równoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Furosemid

Gdy aliskiren podawano jednocześnie z furosemidem, wartości AUC i C_{max} furosemidu zmniejszyły się odpowiednio o 28% i 49%. Dlatego, aby uniknąć potencjalnego zmniejszenia korzyści z leczenia z powodu gromadzenia płynów, zaleca się monitorowanie działań w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Podobnie jak inne leki działające na układ renina-angiotensyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aliskirenu z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Potas i leki moczopędne oszczędzające potas

W oparciu o doświadczenie z zastosowaniem innych substancji, które wpływają na układ renina-angiotensyna, równoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas lub innych substancji, które mogą zwiększać stężenie potasu (np. heparyna) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. W przypadku konieczności jednoczesnego podawania tych leków, zaleca się ostrożność.

Sok grejpfrutowy

Ze względu na brak danych nie można wykluczyć potencjalnych interakcji pomiędzy sokiem grejpfrutowym i aliskirenem. Nie należy spożywać soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu Enviage.

Warfaryna

Wpływ produktu Enviage na farmakokinetykę warfaryny nie był oceniany.

Spożycie pokarmu

Wykazano, że pokarmy o dużej zawartości tłuszczu znacznie zmniejszają wchłanianie produktu Enviage.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Enviage nie miał działania teratogennego u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna (RAS) powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów i śmierć noworodków. Podobnie, jak innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna (RAS), produktu Enviage nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży lub u kobiet planujących ciążę, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Lekarze przepisujący wszelkie leki działające na układ renina-angiotensyna powinni poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku związanym ze stosowaniem tych leków w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, stosowanie preparatu Enviage należy przerwać.

Laktacja

Nie wiadomo, czy aliskiren przenika do mleka kobiecego. Enviage przenika do mleka karmiących samic szczura. Dlatego nie zaleca się jego stosowania u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że podczas przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie. Wpływ Enviage na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu jest nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Preparat Enviage oceniano pod kątem bezpieczeństwa stosowania u ponad 7 800 pacjentów, w tym u 2 300 pacjentów leczonych przez ponad 6 miesięcy oraz u ponad 1 200 leczonych przez ponad 1 rok. Częstość występowania działań niepożądanych nie wykazywała związku z płcią, wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, rasą lub przynależnością do danej grupy etnicznej. Leczenie preparatem Enviage powodowało występowanie działań niepożądanych z częstością podobną do placebo w zakresie dawek do 300 mg. Działania niepożądane były na ogół łagodne i przemijające i tylko w rzadkich przypadkach wymagały przerwania leczenia. Najczęstszym działaniem niepożądanym leku jest biegunka.

Częstość występowania kaszlu była podobna wśród pacjentów otrzymujących placebo (0,6%) i Enviage (0,9%).

Działania niepożądane leku (Tabela 1) uporządkowano według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Wysypka
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy

W czasie leczenia preparatem Enviage występował obrzęk naczynioruchowy. W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia preparatem Enviage obrzęk naczynioruchowy występował rzadko, w częstości porównywalnej do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia hydrochlorotiazylem. Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu (częstość nieznana). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcję alergiczną (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, kończyn, oczu, warg i (lub) języka) pacjent powinien przerwać stosowanie preparatu i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań laboratoryjnych

W kontrolowanych badaniach klinicznych, klinicznie istotne zmiany w standardowych parametrach laboratoryjnych były niezbyt często związane ze stosowaniem leku Enviage. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym Enviage nie miał klinicznie istotnego wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości (HDL-C), stężenie trójglicerydów na czczo, stężenie glukozy na czczo lub stężenie kwasu moczowego.

Hemoglobina i hematokryt: Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procentu). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych leków działających na układ renina-angiotensyna, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagoniści receptorów angiotensyny.

Stężenie potasu w surowicy: U pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, leczonych preparatem Enviage w monoterapii zwiększenie stężenia potasu w surowicy było niewielkie i występowało rzadko (0,9% w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo). Jednak w jednym badaniu, w którym Enviage stosowano w skojarzeniu z inhibitorem ACE w populacji pacjentów z cukrzycą, zwiększenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej (5,5%). Dlatego, podobnie jak w przypadku wszystkich innych środków działających na układ renina-angiotensyna (RAS), wskazane jest rutynowe monitorowanie elektrolitów i czynności nerek u pacjentów z cukrzycą, chorobami nerek lub niewydolnością serca.

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania leku u ludzi są nieliczne. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu. W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitor reniny, kod ATC: C09XA02

Aliskiren jest czynnikiem po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna w punkcie aktywacji, blokując przekształcanie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne środki hamujące układ renina-angiotensyna (inhibitory ACE i antagoniści receptorów angiotensyny II) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne różnic we wpływie na aktywność reninową osocza nie są znane

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie preparatu Enviage raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku T/P (trough-to-peak ratio) dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej. Enviage został przebadany u 1 864 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz u 426 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Badania z preparatem Enviage stosowanym w monoterapii wykazały działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi porównywalne z działaniem preparatów przeciwnadciśnieniowych z innych grup, w tym inhibitorów ACE oraz antagonistów receptorów angiotensyny II. W porównaniu z lekiem moczopędnym (hydrochlorotiazydem – HCTZ), Enviage w dawce 300 mg zmniejszał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi o 17,0/12,3 mmHg, w porównaniu do zmniejszenia o 14,4/10,5 mmHg dla HCTZ w dawce 25 mg po 12 tygodniach leczenia. U pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym leczenie preparatem Enviage w monoterapii było bezpieczne i skuteczne.

Przeprowadzono badania dotyczące leczenia skojarzonego preparatem Enviage i lekiem moczopędnym hydrochlorotiazydem, inhibitorem ACE – ramiprylem, antagonistą wapnia – amlodypiną i antagonistą receptorów angiotensyny – walsartanem, jak również beta-adrenolitykiem, takim jak atenolol. Takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Enviage wykazywał addycyjne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi jeśli był stosowany jednocześnie z hydrochlorotiazydem lub ramiprylem. U pacjentów, u których nie uzyskano pożądanej reakcji podczas stosowania antagonisty wapnia – amlodypiny, w dawce 5 mg, dodanie preparatu Enviage w dawce 150 mg spowodowało działanie obniżające ciśnienie krwi, podobne do uzyskanego po zwiększeniu dawki amlodypiny do 10 mg, jednak częstość występowania obrzęku była mniejsza (aliskiren 150 mg/amlodypina 5 mg 2,1% w porównaniu do amlodypiny 10 mg 11,2%). W badaniu specjalnie zaplanowanym do oceny skuteczności leczenia skojarzonego, Enviage, stosowany w skojarzeniu z antagonistą receptora angiotensyny walsartanem wykazywał addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe.

U otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie uzyskano pożądanej reakcji podczas stosowania HCTZ w dawce 25 mg, leczenie skojarzone z preparatem Enviage w dawce 300 mg spowodowało addycyjne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, porównywalne z tym, jakie uzyskano podczas leczenia skojarzonego z irbesartanem w dawce 300 mg lub amlodypiną w dawce 10 mg. U pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, Enviage powodował addycyjne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, gdy podawano go w skojarzeniu z ramiprylem, a częstość występowania kaszlu była mniejsza, gdy stosowano Enviage w skojarzeniu z ramiprylem (1,8%) niż w przypadku ramiprylu w monoterapii (4,7%).

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Nasilone niedociśnienie tętnicze obserwowano niezbyt często (0,1%) u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, leczonych preparatem Enviage w monoterapii. Niedociśnienie tętnicze było również niezbyt częste ($< 1\%$) w przypadku leczenia skojarzonego z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W trwającym 3 miesiące badaniu, w którym uczestniczyło 302 pacjentów z umiarkowaną stabilną niewydolnością serca i wszyscy otrzymywali standardowe dla niewydolności serca leczenie, podanie dodatkowo produktu Enviage w dawce 150 mg było dobrze tolerowane. Stężenia peptydu natriuretycznego (BNP) były zmniejszone o 25% u pacjentów otrzymujących Enviage w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest jednak znane.

W trwającym 6 miesięcy badaniu, w którym uczestniczyło 599 pacjentów z nadciśnieniem, cukrzycą typu II i nefropatią, i w którym wszyscy pacjenci otrzymywali losartan w dawce 100 mg i zoptymalizowaną terapię przeciwnadciśnieniową jako tło, zastosowanie dodatkowo produktu Enviage w dawce 300 mg powodowało w porównaniu z placebo 20% redukcję wartości współczynnika stężenia albumin w moczu do stężenia kreatyniny (UACR), tj. z 58 mg/mmol do 46 mg/mmol. Stosunek pacjentów, u których UACR był zmniejszony o co najmniej 50% od wartości wyjściowej do punktu końcowego wynosił odpowiednio 24,7% i 12,5% dla produktu Enviage i placebo. Znaczenie kliniczne zmniejszenia wartości UACR nie zostało ustalone w przypadku braku wpływu na ciśnienie krwi. Enviage nie wpływał na stężenie kreatyniny w surowicy krwi, ale związany był ze zwiększoną częstotliwością (4,2% w porównaniu do 1,9% dla placebo) występowania stężenia potasu w surowicy krwi wynoszącego $\geq 6,0$ mmol/l chociaż nie było to statystycznie istotne.

Korzystny wpływ preparatu Enviage na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz powikłania narządowe nadciśnienia nie jest obecnie znany.

Elektrofizjologia serca

W randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z placebo i aktywną kontrolą, w którym stosowano elektrokardiografię standardową i holterowską, nie obserwowano wpływu na odstęp QT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85% oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są o około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i wydalanie

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (78%). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalane z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość/brak liniowości

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Charakterystyka u pacjentów

Aliskiren jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym, stosowanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od ich płci, wieku, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Pole powierzchni pod krzywą AUC jest o 50% większe u osób w podeszłym wieku (> 65 lat) niż u osób młodych. Płeć, masa ciała, przynależność do grupy etnicznej nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę aliskirenu.

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia. Względne wartości AUC i C_{max} aliskirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek były o 0,8 do 2-krotnie większe od wartości u osób zdrowych po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym. Zmiany te nie korelowały jednak ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej preparatu Enviage u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek, jednak zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania początkowej dawki aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze oceniano w 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych. Nie stwierdzono rakotwórczego działania leku. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolakoraka kątnicy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1 500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne. Pomimo, iż znane są właściwości drażniące aliskirenu, margines bezpieczeństwa uzyskany u ludzi po podaniu dawki 300 mg w badaniu z udziałem zdrowych ochotników uznano za odpowiedni przy 9-11-krotności na podstawie stężeń w kale i 6-krotności na podstawie stężeń w śluzówce w porównaniu do 250 mg/kg mc./dobę w badaniu działania rakotwórczego u szczurów.

Aliskiren był pozbawiony działania mutagennego w badaniach mutagenności *in vivo* i *in vitro*. W przeprowadzonych badaniach uwzględniono badania *in vitro* na komórkach bakterii i ssaków oraz badania *in vivo* na szczurach.

W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne podczas stosowania dawek do 600 mg/kg mc./dobę u szczurów lub 100 mg/kg mc./dobę u królików. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy nie były zmienione u szczurów po podaniu dawek do 250 mg/kg mc./dobę. Dawki stosowane u szczurów i królików powodowały całkowite narażenie na lek odpowiednio 1 do 4 i 5-krotnie większe niż w przypadku stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (300 mg).

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania podrażnień lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krospowidon
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Hypromeloza
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PA/Alu/PCV

Opakowania zawierające 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 lub 280 tabletek.
Opakowania zawierające 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) lub 280 (20x14) tabletek stanowią opakowania zbiorcze.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/406/011-020

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

22.08.2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji 8.0 przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się przeprowadzić badania i dodatkowe działania związane z monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych wyszczególnione w Planie Monitorowania Bezpieczeństwa Stosowania Produktów Leczniczych, zgodnie z ustaleniami zawartymi w Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP), wersja z 30 maja 2007, która przedstawiona została w Module 1.8.2. wniosku o udzielenie Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz we wszystkich kolejnych aktualizacjach RMP zatwierdzonych przez Komitet Naukowy ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP).

Zgodnie z wytycznymi Komitetu Naukowego ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP powinien zostać złożony w tym samym czasie co Okresowy Raport dotyczący Bezpieczeństwa Stosowania (PSUR).

Ponadto, uaktualniony RMP powinien zostać złożony

- W przypadku otrzymania nowych informacji, które mogą wpłynąć na dotychczasową Specyfikację Bezpieczeństwa Stosowania, Plan Monitorowania Bezpieczeństwa Stosowania Produktów Leczniczych lub działania związane ze zmniejszeniem ryzyka.
- W ciągu 60 dni od pozyskania znaczących informacji dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych lub zmniejszenia ryzyka.
- Na prośbę Europejskiej Agencji Leków (EMA).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enviage 150 mg tabletki powlekane
Aliskiren

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Enviage 150 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

BLISTER (KALENDARZOWY)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enviage 150 mg tabletki powlekane
Aliskiren

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enviage 150 mg tabletki powlekane
Aliskiren

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.
28 tabletek powlekanych
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 3 opakowania, z których każde zawiera 28 tabletek.
49 tabletek powlekanych
Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/406/007	84 tabletki powlekane (3x28)
EU/1/07/406/009	98 tabletek powlekanych (2x49)
EU/1/07/406/010	280 tabletek powlekanych (20x14)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Enviage 150 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enviage 150 mg tabletki powlekane
Aliskiren

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

84 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, z których każde zawiera 28 tabletek.
98 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.
280 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/406/007	84 tabletki powlekane (3x28)
EU/1/07/406/009	98 tabletek powlekanych (2x49)
EU/1/07/406/010	280 tabletek powlekanych (20x14)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMATION IN BRAILLE

Enviage 150 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enviage 300 mg tabletki powlekane
Aliskiren

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Enviage 300 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

BLISTER (KALENDARZOWY)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enviage 300 mg tabletki powlekane
Aliskiren

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enviage 300 mg tabletki powlekane
Aliskiren

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych

Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.

28 tabletek powlekanych

Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 3 opakowania, z których każde zawiera 28 tabletek.

30 tabletek powlekanych

Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 3 opakowania, z których każde zawiera 30 tabletek.

49 tabletek powlekanych

Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/406/017	84 tabletki powlekane (3x28)
EU/1/07/406/018	90 tabletek powlekanych (3x30)
EU/1/07/406/019	98 tabletek powlekanych (2x49)
EU/1/07/406/020	280 tabletek powlekanych (20x14)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Enviage 300 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enviage 300 mg tabletki powlekane
Aliskiren

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

84 tabletki powlekane
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, z których każde zawiera 28 tabletek.
90 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, z których każde zawiera 30 tabletek.
98 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek.
280 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/406/017	84 tabletki powlekane (3x28)
EU/1/07/406/018	90 tabletek powlekanych (3x30)
EU/1/07/406/019	98 tabletek powlekanych (2x49)
EU/1/07/406/020	280 tabletek powlekanych (20x14)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Enviage 300 mg

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enviage 150 mg tabletki powlekane Aliskiren

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Enviage i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem leku Enviage
3. Jak zażywać lek Enviage
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enviage
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ENVIAGE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Enviage należy do nowej grupy leków zwanych inhibitorami reniny. Enviage pomaga obniżyć wysokie ciśnienie tętnicze krwi. Inhibitory reniny zmniejszają ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń, co zwiększa ciśnienie tętnicze krwi. Zmniejszenie ilości angiotensyny II powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Wysokie ciśnienie tętnicze krwi zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM LEKU ENVIAGE

Kiedy nie zażywać leku Enviage

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na aliskiren lub którykolwiek z pozostałych składników leku Enviage; jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien zwrócić się o poradę do lekarza.
- jeśli u pacjenta występował obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu, lub przełykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka) w czasie przyjmowania aliskirenu.
- w czasie ostatnich 6 miesięcy ciąży lub jeśli pacjentka karmi piersią, patrz punkt Ciąża i karmienie piersią.
- jeśli pacjent przyjmuje cyklosporynę (lek stosowany w przypadku przeszczepów w celu zapobieżenia odrzucenia narządu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry) lub werapamil (lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu dusznicy bolesnej) lub chinidynę (lek stosowany w celu leczenia zaburzeń rytmu serca).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Enviage

- jeśli pacjent przyjmuje leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu).
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek.
- jeśli u pacjenta występuje obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub przełykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka).

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy poinformować o tym lekarza przed zażyciem leku Enviage.

Nie zaleca się stosowania leku Enviage u dzieci i młodzieży.

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.

Zażywanie leku Enviage z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Lekarz prowadzący może być zmuszony do zmiany dawki i (lub) zastosowania innych środków ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki, które zwiększają ilość potasu we krwi, w tym leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu,
- furosemid, lek należący do grupy leków moczopędnych, stosowany w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu,
- ketokonazol, lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- określony rodzaj leków przeciwbólowych nazywanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Zażywanie leku Enviage z jedzeniem i piciem

Enviage należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować leku Enviage razem z sokiem grejpfrutowym.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy przyjmować leku Enviage w ciąży. W przypadku podejrzenia ciąży lub planowania ciąży należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Enviage.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Pacjenci mogą odczuwać zawroty głowy, które mogą zaburzać zdolność koncentracji. Przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub wykonywania innych czynności wymagających koncentracji uwagi należy upewnić się, że zna się swoją reakcję na działanie leku Enviage.

3. JAK ZAŻYWAĆ LEK ENVIAGE

Enviage należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie normalnie. Ważne jest, by przyjmować ten lek dokładnie według wskazówek lekarza, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku Enviage wynosi jedną tabletkę o mocy 150 mg raz na dobę.

Lekarz może przepisać większą dawkę leku, jedną tabletkę o mocy 300 mg raz na dobę, w zależności od reakcji na leczenie. Lekarz może przepisać Enviage razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi.

Sposób podawania

Zaleca się zażywać tabletki popijając niewielką ilością wody. Pacjent powinien zażywać lek Enviage raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować leku Enviage razem z sokiem grejpfrutowym.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Enviage

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek leku Enviage, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Pacjent może wymagać pomocy medycznej.

Pominięcie zażycia leku Enviage

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku Enviage, powinien przyjąć ją natychmiast, gdy sobie przypomni, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Enviage może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często (występujące rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów): biegunka.

Niezbyt często (występujące rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów): wysypka skórna.

Rzadko (występujące rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów): obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu, przelykaniu lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka).

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): choroby nerek.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ENVIAGE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Enviage po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i blistrze.

Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Enviage

- Substancją czynną leku jest aliskiren (w postaci hemifumaranu) 150 mg.
- Inne składniki leku to krospowidon, hypromeloza, magnezu stearynian, makrogol, celuloza mikrokryształiczna, powidon, krzemionka koloidalna bezwodna, talk, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czarny (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172).

Jak wygląda Enviage i co zawiera opakowanie

Enviage 150 mg tabletki powlekane ma postać jasnoróżowych, dwuwypukłych, okrągłych tabletek z oznaczeniem „IL” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

Enviage jest dostępny w opakowaniach zawierających 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 lub 280 tabletek. Opakowania zawierające 84 (3x28), 98 (2x49) lub 280 (20x14) tabletek stanowią opakowania zbiorcze. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data zatwierdzenia ulotki:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enviage 300 mg tabletki powlekane Aliskiren

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Enviage i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem leku Enviage
3. Jak zażywać lek Enviage
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enviage
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ENVIAGE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Enviage należy do nowej grupy leków zwanych inhibitorami reniny. Enviage pomaga obniżyć wysokie ciśnienie tętnicze krwi. Inhibitory reniny zmniejszają ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń, co zwiększa ciśnienie tętnicze krwi. Zmniejszenie ilości angiotensyny II powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Wysokie ciśnienie tętnicze krwi zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM LEKU ENVIAGE

Kiedy nie zażywać leku Enviage

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na aliskiren lub którykolwiek z pozostałych składników leku Enviage; jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien zwrócić się o poradę do lekarza.
- jeśli u pacjenta występował obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub przełykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka) w czasie przyjmowania aliskirenu.
- w czasie ostatnich 6 miesięcy ciąży lub jeśli pacjentka karmi piersią, patrz punkt Ciąża i karmienie piersią.
- jeśli pacjent przyjmuje cyklosporynę (lek stosowany w przypadku przeszczepów w celu zapobieżenia odrzucenia narządu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry) lub werapamil (lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu dusznicy bolesnej) lub chinidynę (lek stosowany w celu leczenia zaburzeń rytmu serca).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Enviage

- jeśli pacjent przyjmuje leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu).
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek.
- jeśli u pacjenta występuje obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub przełykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka).

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy poinformować o tym lekarza przed zażyciem leku Enviage.

Nie zaleca się stosowania leku Enviage u dzieci i młodzieży.

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.

Zażywanie leku Enviage z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Lekarz prowadzący może być zmuszony do zmiany dawki i (lub) zastosowania innych środków ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki, które zwiększają ilość potasu we krwi, w tym leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu,
- furosemid, lek należący do grupy leków moczopędnych, stosowany w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu,
- ketokonazol, lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- określony rodzaj leków przeciwbólowych nazywanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Zażywanie leku Enviage z jedzeniem i piciem

Enviage należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować leku Enviage razem z sokiem grejpfrutowym.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy przyjmować leku Enviage w ciąży. W przypadku podejrzenia ciąży lub planowania ciąży należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Enviage.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Pacjenci mogą odczuwać zawroty głowy, które mogą zaburzać zdolność koncentracji. Przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub wykonywania innych czynności wymagających koncentracji uwagi należy upewnić się, że zna się swoją reakcję na działanie leku Enviage.

3. JAK ZAŻYWAĆ LEK ENVIAGE

Enviage należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie normalnie. Ważne jest, by przyjmować ten lek dokładnie według wskazówek lekarza, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku Enviage wynosi jedną tabletkę o mocy 150 mg raz na dobę.

Lekarz może przepisać większą dawkę leku, jedną tabletkę o mocy 300 mg raz na dobę, w zależności od reakcji na leczenie. Lekarz może przepisać Enviage razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi.

Sposób podawania

Zaleca się zażywać tabletki popijając niewielką ilością wody. Pacjent powinien zażywać lek Enviage raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować leku Enviage razem z sokiem grejpfrutowym.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Enviage

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek leku Enviage, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Pacjent może wymagać pomocy medycznej.

Pominięcie zażycia leku Enviage

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku Enviage, powinien przyjąć ją natychmiast, gdy sobie przypomni, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Enviage może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często (występujące rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów): biegunka.

Niezbyt często (występujące rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów): wysypka skórna.

Rzadko (występujące rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów): obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu, przelykaniu lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka).

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): choroby nerek.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ENVIAGE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Enviage po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i blistrze.

Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Enviage

- Substancją czynną leku jest aliskiren (w postaci hemifumaranu) 300 mg.
- Inne składniki leku to krospowidon, hypromeloza, magnezu stearynian, makrogol, celuloza mikrokryształiczna, powidon, krzemionka koloidalna bezwodna, talk, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czarny (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172).

Jak wygląda Enviage i co zawiera opakowanie

Enviage 300 mg tabletki powlekane ma postać jasnoczerwonych, dwuwypukłych, owalnych tabletek z oznaczeniem „IU” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

Enviage jest dostępny w opakowaniach zawierających 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 lub 280 tabletek. Opakowania zawierające 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) lub 280 (20x14) tabletek stanowią opakowania zbiorcze. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data zatwierdzenia ulotki:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu