

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enviage 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido cor-de-rosa claro, biconvexo, redondo, com impressão “IL” numa face e “NVR” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Enviage é de 150 mg uma vez por dia. Em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada, a dose pode ser aumentada até 300 mg uma vez por dia.

O efeito anti-hipertensivo substancial ocorre 2 semanas (85-90%) após o início da terapêutica com 150 mg uma vez por dia.

Enviage pode ser administrado isoladamente ou em associação com outros agentes anti-hipertensores. (ver secções 4.4 e 5.1)

Enviage deve ser tomado, com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Enviage não deve ser tomado com sumo de toranja.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro a grave (ver secção 5.2).

Idosos (mais de 65 anos)

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes idosos.

Doentes pediátricos (menos de 18 anos)

Enviage não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à ausência de dados de segurança e eficácia (ver secção 5.2).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

História de angioedema com aliscireno.

Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).

O uso concomitante de aliscireno com ciclosporina, um inibidor muito potente da glicoproteína-P (gp-P), e outros inibidores potentes da gp-P (quinidina, verapamilo) é contra-indicado (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes a tomar outros medicamentos inibidores do sistema renina-angiotensina (SRA), e/ou doentes com função renal diminuída e/ou *diabetes mellitus* têm risco acrescido de hipercaliemia durante a terapêutica com aliscireno.

O aliscireno deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave (New York Heart Association [NYHA] classes funcionais III-IV).

Em caso de diarreia grave e persistente, deve interromper-se a terapêutica com Enviage.

Angioedema

Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, foi notificado angioedema em doentes tratados com aliscireno. Se ocorrer angioedema, a terapêutica com Enviage deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciada terapêutica adequada e monitorização até à resolução total e permanente dos sinais e dos sintomas. Se a língua, a glote ou a laringe tiverem sido afectadas deve ser administrada adrenalina. Além disso, devem ser tomadas medidas para assegurar que as vias respiratórias do doente se encontram desobstruídas.

Doentes com depleção de sódio e/ou volume

Nos doentes com depleção grave de sódio e/ou de volume (por exemplo, os doentes tratados com doses elevadas de diuréticos) pode ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com Enviage. Este problema deve ser corrigido antes de iniciar o tratamento com Enviage, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada.

Compromisso renal

Enviage não foi investigado em ensaios clínicos com doentes hipertensos com compromisso renal grave (creatinina sérica $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ou $1,70 \text{ mg/dl}$ nas mulheres, e $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ou $2,00 \text{ mg/dl}$ nos homens, e/ou taxa de filtração glomerular (TFG) estimada $< 30 \text{ ml/min}$), história de diálise, síndrome nefrítica ou hipertensão renovascular. Deve ser tomada precaução em doentes hipertensos com compromisso renal grave, devido à ausência de dados de segurança de Enviage.

Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, deve ter-se precaução quando o aliscireno é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (por ex.: devido a hemorragia, diarreia grave prolongada, vómitos prolongados, etc.) doença cardíaca, doença hepática ou doença renal. Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes de risco a tomar aliscireno durante a experiência pós-comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados clínicos controlados sobre a utilização de Enviage em doentes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou com estenose em caso de rim único. No entanto, tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, existe um risco acrescido de

insuficiência renal, incluindo insuficiência renal aguda quando doentes com estenose da artéria renal são tratados com aliscireno. Assim, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer insuficiência renal o tratamento deve ser interrompido.

Inibidores moderados da gp-P

A co-administração de aliscireno 300 mg com cetoconazol 200 mg resultou num aumento de 76% na AUC do aliscireno mas espera-se que inibidores da gp-P tais como o cetoconazol possam aumentar as concentrações nos tecidos mais do que as concentrações plasmáticas. Assim, recomenda-se precaução ao administrar aliscireno com inibidores moderados da gp-P tais como o cetoconazol (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Enviage não tem interações conhecidas clinicamente relevantes com outros medicamentos normalmente usados para tratar a hipertensão ou a diabetes.

Substâncias que foram investigadas em estudos clínicos de farmacocinética incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, mononitrato-5-isossorbido, ramipril e hidroclorotiazida. Não foram identificadas interações.

A co-administração de aliscireno quer com valsartan (↓28%), metformina (↓28%), amlodipina (↑29%) quer com cimetidina (↑19%) resultou numa variação da C_{max} ou AUC de Enviage entre 20% e 30%. Quando administrado com atorvastatina, o estado estacionário da AUC de Enviage e a C_{max} aumentaram em 50%. A co-administração de Enviage não teve impacto significativo sobre a farmacocinética da atorvastatina, valsartan, metformina ou amlodipina. Consequentemente, não é necessário ajuste de dose de Enviage ou destes medicamentos co-administrados.

A biodisponibilidade da digoxina pode ser ligeiramente reduzida por Enviage.

Dados preliminares sugerem que o irbesartan pode diminuir a AUC e C_{max} de Enviage.

Em estudos com animais, demonstrou-se que a glicoproteína-P (gp-P) é um determinante principal da biodisponibilidade de Enviage. Desta forma, indutores de gp-P (hipericão, rifampicina) podem diminuir a biodisponibilidade de Enviage.

Interações com o CYP450

O aliscireno não inibe as isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). O aliscireno não induz a CYP3A4. Assim não se espera que o aliscireno afecte a exposição sistémica de substâncias que inibam, induzam ou sejam metabolizadas por estas enzimas. O aliscireno é pouco metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Assim, não são de esperar interações devidas a inibição ou indução das isoenzimas do citocromo CYP450. No entanto, os inibidores CYP3A4 também afectam frequentemente a gp-P. Pode portanto esperar-se um aumento da exposição ao aliscireno durante a co-administração de inibidores CYP3A4 que também inibem a gp-P (ver abaixo interações com a glicoproteína-P).

Interações com a glicoproteína-P

Identificou-se MDR1/ Mdr1a/1b (gp-P) como sendo o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno nos estudos pré-clínicos. Indutores da gp-P (hipericão, rifampicina) podem portanto diminuir a biodisponibilidade de Enviage. Apesar de não ter sido estudado para o aliscireno, sabe-se que a gp-P também controla a absorção pelos tecidos de uma variedade de substratos e inibidores da gp-P e pode aumentar as razões de concentração dos tecidos para o plasma. Assim, os inibidores da gp-P podem aumentar os níveis nos tecidos mais do que no plasma. O potencial para interações medicamentosas no ponto de absorção de gp-P irá depender do grau de inibição deste transportador.

Substratos da gp-P ou inibidores fracos

Não se observaram interações relevantes com atenolol, digoxina, amlodipina ou cimetidina. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a AUC e C_{max} na fase estacionária de aliscireno (300 mg) aumentaram em 50%.

Inibidores moderados da gp-P

A co-administração de cetoconazol (200 mg) com aliscireno (300 mg) resultou num aumento de 80% nos níveis plasmáticos de aliscireno (AUC e C_{max}). Os estudos pré-clínicos indicam que a co-administração de aliscireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Espera-se que a variação dos níveis plasmáticos de aliscireno na presença de cetoconazol se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Além disso, espera-se que os inibidores da gp-P aumentem mais as concentrações nos tecidos do que as concentrações plasmáticas. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetoconazol ou outros inibidores moderados da gp-P (itraconazol, claritromicina, telitromicina,, eritromicina, amiodarona).

Inibidores potentes da gp-P

Um estudo de interação medicamentosa com administração única em indivíduos saudáveis demonstrou que a ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta a C_{max} de 75 mg de aliscireno aproximadamente 2,5 vezes e a AUC aproximadamente 5 vezes. O aumento pode ser maior com doses superiores de aliscireno. Assim, o uso concomitante de aliscireno e inibidores potentes da gp-P é contra-indicado (ver secção 4.3).

Furosemida

Quando o aliscireno foi administrado com furosemida, a AUC e a C_{max} da furosemida foram reduzidas em 28% e 49%, respectivamente. É portanto recomendável que os efeitos sejam monitorizados quando se inicia ou se ajusta a terapêutica com furosemida, para evitar a possível subutilização em situações clínicas de sobrecarga de volume.

Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, os AINEs podem reduzir o efeito anti-hipertensor do aliscireno. Em alguns doentes com compromisso da função renal (doentes desidratados ou doentes idosos), o aliscireno administrado simultaneamente com os AINEs pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Assim, a associação de aliscireno com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

Potássio e diuréticos poupadores de potássio

Com base na experiência com a utilização de outras substâncias que afectam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outras substâncias que possam aumentar os níveis de potássio sérico (por exemplo heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a co-medicação seja considerada necessária.

Sumo de toranja

Devido à ausência de dados não se pode excluir uma potencial interação entre sumo de toranja e aliscireno. Enviage não deve ser tomado com sumo de toranja.

Varfarina

Os efeitos de Enviage sobre a farmacocinética da varfarina não foram avaliados.

Ingestão de alimentos

Refeições com elevado teor de gordura demonstraram reduzir substancialmente a absorção de Enviage.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Enviage em mulheres grávidas. O aliscireno não foi teratogénico em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Outras substâncias com acção directa sobre o SRA estiveram, no entanto, associadas a malformações fetais graves e nados-mortos. Tal como para qualquer outro medicamento que actue directamente no SRA, Enviage não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que planeiem engravidar e é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3). Os profissionais de saúde que prescrevem quaisquer agentes com acção sobre o SRA devem aconselhar as mulheres com potencial de engravidar sobre o risco potencial destes agentes durante a gravidez. Desta forma, se for detectada gravidez durante a terapêutica, Enviage deve ser interrompido.

Lactação

Desconhece-se se o aliscireno é excretado no leite materno. Enviage foi excretado no leite de ratos lactantes. A sua utilização não é portanto recomendada em mulheres a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, sob o efeito de terapêutica anti-hipertensiva podem, ocasionalmente, ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração. Os efeitos de Enviage sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de Enviage foi avaliada em mais de 7.800 doentes, incluindo 2.300 tratados durante mais de 6 meses, e mais de 1.200 durante mais de 1 ano. A incidência de reacções adversas não demonstrou estar relacionada com o sexo, a idade, o índice de massa corporal, a raça ou a etnia. O tratamento com Enviage resultou numa incidência global de reacções adversas semelhante à do placebo até 300 mg. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira e transitória e apenas raramente foi necessária interrupção do tratamento. A reacção adversa mais comum foi diarreia.

A incidência de tosse foi semelhante no placebo (0,6%) e em doentes tratados com Enviage (0,9%).

Os efeitos indesejáveis (Quadro 1) são apresentados por ordem decrescente de frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados. Dentro de cada ocorrência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Quadro 1

Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Diarreia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Exantema
Raros:	Angioedema

Observou-se angioedema durante a terapêutica com Enviage. Em ensaios clínicos controlados, o angioedema ocorreu raramente durante a terapêutica com Enviage com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou hidroclorotiazida. Foram também notificados casos de angioedema durante a experiência pós-comercialização (frequência desconhecida). Na eventualidade de quaisquer sinais sugestivos de reacção alérgica (em particular dificuldade em respirar ou engolir, ou edema da face, extremidades, olhos, lábios e/ou língua) os doentes devem interromper o tratamento e contactar o médico (ver secção 4.4).

Resultados laboratoriais

Em ensaios clínicos controlados, a administração de Enviage raramente esteve associada a alterações dos parâmetros laboratoriais normais. Em ensaios clínicos com doentes hipertensos, Enviage não teve efeitos clinicamente importantes no colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos em jejum, glucose em jejum ou ácido úrico.

Hemoglobina e hematócrito: observaram-se reduções ligeiras da hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/l e 0,16% de volume, respectivamente). Nenhum doente interrompeu a terapêutica devido a anemia. Este efeito é também observado com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, tais como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA-II).

Potássio sérico: aumentos no potássio sérico foram ligeiros e raros em doentes com hipertensão essencial tratados apenas com Enviage (0,9% comparativamente com 0,6% com placebo). No entanto, num estudo onde o Enviage foi usado em associação com um IECA numa população diabética, os aumentos de potássio sérico foram mais frequentes (5,5%). Assim, como sucede com qualquer outro agente com acção sobre o sistema SRA, recomenda-se a monitorização regular dos electrólitos e da função renal em doentes com *diabetes mellitus*, doença renal, ou insuficiência cardíaca.

Durante a experiência pós-comercialização, foi notificada disfunção renal e casos de insuficiência renal aguda em doentes de risco (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis relacionados com sobredosagem em humanos são limitados. As manifestações mais prováveis de sobredosagem seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensivo do aliscireno. Se ocorrer hipotensão sintomática deve iniciar-se terapêutica de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da renina, código ATC: C09XA02

O aliscireno é um inibidor directo, activo por via oral, não-péptido, potente e selectivo da renina humana.

Ao inibir a enzima renina, o aliscireno inibe o SRA no ponto de activação, bloqueando a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Enquanto outros agentes com acção sobre o SRA (IECA e antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II)) originam um aumento compensatório da actividade da renina plasmática (ARP), a terapêutica com aliscireno reduz a ARP em doentes hipertensos entre 50 a 80%. Reduções semelhantes foram observadas quando o aliscireno foi associado a outros agentes anti-hipertensivos. Actualmente desconhecem-se as implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP.

Hipertensão

Em doentes hipertensos, a administração única diária de Enviage nas doses de 150 mg e de 300 mg, produziu reduções relacionadas com a dose, tanto na pressão sistólica como na pressão diastólica, que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas (mantendo o benefício na madrugada), com uma relação vale-pico média para resposta diastólica até 98%, para a dose de 300 mg. 85 a 90% do efeito máximo na redução da pressão arterial foi observado após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante um tratamento prolongado e independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. Enviage foi estudado em 1.864 doentes com idade igual ou superior a 65 anos, e em 426 doentes com 75 anos de idade ou mais.

Os estudos com Enviage em monoterapia demonstraram efeito na redução da pressão arterial, comparativamente com outras classes de agentes anti-hipertensivos incluindo IECA e ARA-II. Quando comparado com um diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), Enviage 300 mg reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 17,0/12,3 mmHg, comparativamente com 14,4/10,5 mmHg obtidos com a HCTZ na dose de 25 mg, após 12 semanas de tratamento. Em doentes diabéticos hipertensos, Enviage em monoterapia foi seguro e eficaz.

Estudos com terapêuticas de associação estão disponíveis para Enviage associado ao diurético - hidroclorotiazida, ao IECA - ramipril, ao bloqueador dos canais de cálcio - amlodipina, ao antagonista dos receptores da angiotensina - valsartan, e ao bloqueador dos receptores beta-adrenérgicos - atenolol. Estas associações foram bem toleradas. Enviage provocou um efeito aditivo na redução da pressão arterial quando associado a hidroclorotiazida e a ramipril. Em doentes que não responderam adequadamente a 5 mg do bloqueador dos canais de cálcio amlodipina, a associação de Enviage 150 mg teve um efeito na redução da pressão arterial semelhante ao obtido através do aumento da dose de amlodipina para 10 mg, mas teve uma incidência menor de edema (aliscireno 150 mg/amlodipina 5 mg, 2,1% vs. amlodipina 10 mg, 11,2%).

Enviage em associação com o antagonista dos receptores da angiotensina, valsartan, demonstrou um efeito anti-hipertensivo aditivo num estudo especificamente desenhado para investigar o efeito da associação terapêutica.

Em doentes obesos hipertensos, que não responderam adequadamente à terapêutica com 25 mg de HCTZ, a associação de Enviage 300 mg originou uma redução adicional da pressão arterial, que foi comparável à associação de irbesartan 300 mg ou amlodipina 10 mg. Em doentes diabéticos hipertensos, Enviage produziu redução adicional da pressão arterial quando associado a ramipril, enquanto que a associação de Enviage e ramipril teve uma menor incidência de tosse (1,8%) do que o ramipril (4,7%).

Não houve evidência de hipotensão após a primeira dose nem de efeitos sobre a frequência cardíaca em doentes tratados em ensaios clínicos controlados. Foi raramente observada hipotensão marcada (0,1%) em doentes com hipertensão não complicada, tratados com Enviage em monoterapia. A hipotensão foi também pouco frequente (< 1%) durante a terapêutica associada com outros agentes antihipertensivos. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores basais após algumas semanas, sem evidência de efeito de *rebound* na pressão arterial ou APR.

Num estudo de 3 meses em 302 doentes com insuficiência cardíaca ligeira estável, todos a receber terapêutica padrão para insuficiência cardíaca estável a adição de Enviage 150 mg foi bem tolerada. Os níveis de peptídeo natriurético tipo-B (BNP) foram reduzidos em 25% no grupo de Enviage comparativamente com o placebo. No entanto, desconhece-se o significado clínico desta redução.

Num estudo de 6 meses em 599 doentes com hipertensão, diabetes *mellitus* tipo 2, e nefropatia, todos a receber losartan 100 mg e terapêutica antihipertensiva otimizada inicial, a adição de Enviage 300 mg atingiu uma redução de 20% *versus* placebo na relação albumina creatinina urinária (UACR), isto é de 58 mg/mmol para 46 mg/mmol. A proporção de doentes que obteve uma redução na UACR de pelo menos 50% dos valores basais ao *endpoint* foi de 24,7% e 12,5% para Enviage e placebo, respectivamente. A relevância clínica de uma redução na UACR não está estabelecida na ausência de um efeito na pressão arterial. Enviage não afectou a concentração sérica da creatinina mas foi associada a um aumento da frequência (4,2% vs. 1,9% para placebo) da concentração sérica de potássio $\geq 6,0$ mmol/l apesar de não ter tido significado estatístico.

São ainda desconhecidos os efeitos benéficos de Enviage na mortalidade e morbilidade cardiovasculares e na lesão de órgão-alvo.

Electrofisiologia cardíaca

Não foram relatadas alterações do intervalo QT num ensaio aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com placebo e com fármaco activo, utilizando electrocardiograma convencional e de Holter.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após absorção oral, o pico de concentração plasmática de aliscireno atinge-se após 1-3 horas. A biodisponibilidade absoluta de aliscireno é aproximadamente 2-3%. Refeições com elevado teor de gordura reduzem a C_{max} em 85% e a AUC em 70%. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido em 5-7 dias após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 2 vezes maiores do que a dose inicial.

Distribuição

Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 135 litros, indicando que o aliscireno se distribui extensamente pelo espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas do aliscireno é moderada (47-51%) e independente da concentração.

Metabolismo e eliminação

A semi-vida média é de cerca de 40 horas (intervalo entre 34-41 horas). O aliscireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

Linearidade/não linearidade

O aumento da exposição ao aliscireno foi superior ao aumento proporcional da dose. Após administração única de doses de 75 a 600 mg, a duplicação da dose resulta num aumento da AUC e C_{max} de ~2,3 e 2,6-vezes, respectivamente. No estado estacionário a não linearidade pode ser mais pronunciada. Os mecanismos responsáveis pela não linearidade não foram identificados. Um mecanismo possível é a saturação dos veículos no ponto de absorção ou na via de eliminação hepatobiliar.

Características nos doentes

O aliscireno é um tratamento anti-hipertensivo de toma única diária eficaz em adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A AUC é 50% superior nos idosos (> 65 anos) do que nos jovens. O sexo, o peso e a etnia não têm influência clinicamente relevante sobre a farmacocinética do aliscireno.

A farmacocinética do aliscireno foi estudada em doentes com diferentes graus de compromisso renal. A AUC e C_{max} relativas de aliscireno em indivíduos com compromisso renal variou entre 0,8 a 2 vezes relativamente aos níveis em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única e no estado estacionário. Estas alterações observadas não estiveram relacionadas com a gravidade do compromisso renal. Não é necessário ajuste da dose inicial de Enviage em doentes com compromisso renal ligeiro a grave no entanto, deve ter-se especial cuidado em doentes com compromisso renal grave.

A farmacocinética de aliscireno não foi significativamente afectada em doentes com compromisso hepático ligeiro a grave. Consequentemente não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com compromisso hepático ligeiro a grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O potencial carcinogénico foi avaliado num estudo de 2 anos, realizado em ratos, e num estudo de 6 meses, realizado em ratinhos transgénicos. Não foi observado potencial carcinogénico. Um adenoma do cólon e um adenocarcinoma do cego registados em ratos, aos quais foi administrada uma dose de 1.500 mg/kg/dia, não tiveram significado estatístico. Apesar de o aliscireno ter conhecido potencial irritativo, as margens de segurança obtidas no Homem na dose de 300 mg durante um estudo em

voluntários saudáveis foram consideradas adequados a 9-11 vezes com base nas concentrações fecais ou 6 vezes com base nas concentrações na mucosa, comparativamente com 250 mg/kg/dia no estudo de carcinogenicidade em ratos.

O aliscireno não revelou qualquer potencial mutagénico nos estudos de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo*. Os estudos incluíram análises *in vitro* em bactérias e células de mamíferos e testes *in vivo* em ratos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva com aliscireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade com doses até 600 mg/kg/dia, em ratos, ou 100 mg/kg/dia, em coelhos. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram afectados em ratos com doses até 250 mg/kg/dia. As doses em ratos e coelhos originaram exposições sistémicas de 1 a 4 e 5 vezes superiores, respectivamente, à dose máxima recomendada em humanos (300 mg).

Os estudos farmacológicos de segurança não revelaram quaisquer efeitos sobre a função nervosa central, respiratória ou cardiovascular. Os resultados durante os estudos de toxicidade repetida em animais foram consistentes com o conhecido potencial de irritação local ou os efeitos farmacológicos esperados do aliscireno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Crospovidona
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Povidona
Silica coloidal anidra
Hipromelose
Macrogol
Talco
Óxido de ferro negro (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Dióxido de titânio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PA/Alu/PVC.

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos.
Embalagens múltiplas contendo 84 (3x28), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/406/001-010

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

22.08.2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enviage 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido vermelho claro, biconvexo, ovaloide, com impressão “IU” numa face e “NVR” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Enviage é de 150 mg uma vez por dia. Em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada, a dose pode ser aumentada até 300 mg uma vez por dia.

O efeito anti-hipertensivo substancial ocorre 2 semanas (85-90%) após o início da terapêutica com 150 mg uma vez por dia.

Enviage pode ser administrado isoladamente ou em associação com outros agentes anti-hipertensores. (ver secções 4.4 e 5.1)

Enviage deve ser tomado, com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Enviage não deve ser tomado com sumo de toranja.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro a grave (ver secção 5.2).

Idosos (mais de 65 anos)

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes idosos.

Doentes pediátricos (menos de 18 anos)

Enviage não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à ausência de dados de segurança e eficácia (ver secção 5.2).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

História de angioedema com aliscireno.

Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).

O uso concomitante de aliscireno com ciclosporina, um inibidor muito potente da glicoproteína-P (gp-P), e outros inibidores potentes da gp-P (quinidina, verapamilo) é contra-indicado (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes a tomar outros medicamentos inibidores do sistema renina-angiotensina (SRA), e/ou doentes com função renal diminuída e/ou *diabetes mellitus* têm risco acrescido de hipercaliemia durante a terapêutica com aliscireno.

O aliscireno deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave (New York Heart Association [NYHA] classes funcionais III-IV).

Em caso de diarreia grave e persistente, deve interromper-se a terapêutica com Enviage.

Angioedema

Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, foi notificado angioedema em doentes tratados com aliscireno. Se ocorrer angioedema, a terapêutica com Enviage deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciada terapêutica adequada e monitorização até à resolução total e permanente dos sinais e dos sintomas. Se a língua, a glote ou a laringe tiverem sido afectadas deve ser administrada adrenalina. Além disso, devem ser tomadas medidas para assegurar que as vias respiratórias do doente se encontram desobstruídas.

Doentes com depleção de sódio e/ou volume

Nos doentes com depleção grave de sódio e/ou de volume (por exemplo, os doentes tratados com doses elevadas de diuréticos) pode ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com Enviage. Este problema deve ser corrigido antes de iniciar o tratamento com Enviage, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada.

Compromisso renal

Enviage não foi investigado em ensaios clínicos com doentes hipertensos com compromisso renal grave (creatinina sérica $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ou $1,70 \text{ mg/dl}$ nas mulheres, e $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ou $2,00 \text{ mg/dl}$ nos homens, e /ou taxa de filtração glomerular (TFG) estimada $< 30 \text{ ml/min}$), história de diálise, síndrome nefrítico ou hipertensão renovascular. Deve ser tomada precaução em doentes hipertensos com compromisso renal grave, devido à ausência de dados de segurança de Enviage.

Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, deve ter-se precaução quando o aliscireno é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (por ex.: devido a hemorragia, diarreia grave prolongada, vômitos prolongados, etc.) doença cardíaca, doença hepática ou doença renal. Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes de risco a tomar aliscireno durante a experiência pós-comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados clínicos controlados sobre a utilização de Enviage em doentes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou com estenose em caso de rim único. No entanto, tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, existe um risco acrescido de

insuficiência renal, incluindo insuficiência renal aguda quando doentes com estenose da artéria renal são tratados com aliscireno. Assim, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer insuficiência renal o tratamento deve ser interrompido.

Inibidores moderados da gp-P

A co-administração de aliscireno 300 mg com cetoconazol 200 mg resultou num aumento de 76% na AUC do aliscireno mas espera-se que inibidores da gp-P tais como o cetoconazol possam aumentar as concentrações nos tecidos mais do que as concentrações plasmáticas. Assim, recomenda-se precaução ao administrar aliscireno com inibidores moderados da gp-P tais como o cetoconazol (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Enviage não tem interações conhecidas clinicamente relevantes com outros medicamentos normalmente usados para tratar a hipertensão ou a diabetes.

Substâncias que foram investigadas em estudos clínicos de farmacocinética incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, mononitrato-5-isossorbido, ramipril e hidroclorotiazida. Não foram identificadas interações.

A co-administração de aliscireno quer com valsartan (↓28%), metformina (↓28%), amlodipina (↑29%) quer com cimetidina (↑19%) resultou numa variação da C_{max} ou AUC de Enviage entre 20% e 30%. Quando administrado com atorvastatina, o estado estacionário da AUC de Enviage e a C_{max} aumentaram em 50%. A co-administração de Enviage não teve impacto significativo sobre a farmacocinética da atorvastatina, valsartan, metformina ou amlodipina. Consequentemente, não é necessário ajuste de dose de Enviage ou destes medicamentos co-administrados.

A biodisponibilidade da digoxina pode ser ligeiramente reduzida por Enviage.

Dados preliminares sugerem que o irbesartan pode diminuir a AUC e C_{max} de Enviage.

Em estudos com animais, demonstrou-se que a glicoproteína-P (gp-P) é um determinante principal da biodisponibilidade de Enviage. Desta forma, indutores de gp-P (hipericão, rifampicina) podem diminuir a biodisponibilidade de Enviage.

Interações com o CYP450

O aliscireno não inibe as isoenzimas CYP450 (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A). O aliscireno não induz a CYP3A4. Assim não se espera que o aliscireno afecte a exposição sistémica de substâncias inibam, induzam ou sejam metabolizados por estas enzimas. O aliscireno é pouco metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Assim, não são de esperar interações devidas a inibição ou indução das isoenzimas do citocromo CYP450. No entanto, os inibidores CYP3A4 também afectam frequentemente a gp-P. Pode portanto esperar-se um aumento da exposição ao aliscireno durante a co-administração de inibidores CYP3A4 que também inibem a gp-P (ver abaixo interações com a glicoproteína-P).

Interações com a glicoproteína-P

Identificou-se MDR1/ Mdr1a/1b (gp-P) como sendo o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno nos estudos pré-clínicos. Indutores da gp-P (hipericão, rifampicina) podem portanto diminuir a biodisponibilidade de Enviage. Apesar de não ter sido estudado para o aliscireno, sabe-se que a gp-P também controla a absorção pelos tecidos de uma variedade de substratos e inibidores da gp-P e pode aumentar as razões de concentração dos tecidos para o plasma. Assim, os inibidores da gp-P podem aumentar os níveis nos tecidos mais do que no plasma. O potencial para interações medicamentosas no ponto de absorção de gp-P irá depender do grau de inibição deste transportador.

Substratos da gp-P ou inibidores fracos

Não se observaram interações relevantes com atenolol, digoxina, amlodipina ou cimetidina. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a AUC e C_{max} na fase estacionária de aliscireno (300 mg) aumentaram em 50%.

Inibidores moderados da gp-P

A co-administração de cetoconazol (200 mg) com aliscireno (300 mg) resultou num aumento de 80% nos níveis plasmáticos de aliscireno (AUC e C_{max}). Os estudos pré-clínicos indicam que a co-administração de aliscireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Espera-se que a variação dos níveis plasmáticos de aliscireno na presença de cetoconazol se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Além disso, espera-se que os inibidores da gp-P aumentem mais as concentrações nos tecidos do que as concentrações plasmáticas. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetoconazol ou outros inibidores moderados da gp-P (itraconazol, claritromicina, telitromicina,, eritromicina, amiodarona).

Inibidores potentes da gp-P

Um estudo de interação medicamentosa com administração única em indivíduos saudáveis demonstrou que a ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta a C_{max} de 75 mg de aliscireno aproximadamente 2,5 vezes e a AUC aproximadamente 5 vezes. O aumento pode ser maior com doses superiores de aliscireno. Assim, o uso concomitante de aliscireno e inibidores potentes da gp-P é contra-indicado (ver secção 4.3).

Furosemida

Quando o aliscireno foi administrado com furosemida, a AUC e a C_{max} da furosemida foram reduzidas em 28% e 49%, respectivamente. É portanto recomendável que os efeitos sejam monitorizados quando se inicia ou se ajusta a terapêutica com furosemida, para evitar a possível subutilização em situações clínicas de sobrecarga de volume.

Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

Tal como com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, os AINEs podem reduzir o efeito anti-hipertensor do aliscireno. Em alguns doentes com compromisso da função renal (doentes desidratados ou doentes idosos), o aliscireno administrado simultaneamente com os AINEs pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Assim, a associação de aliscireno com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

Potássio e diuréticos poupadores de potássio

Com base na experiência com a utilização de outras substâncias que afectam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outras substâncias que possam aumentar os níveis de potássio sérico (por exemplo heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a co-medicação seja considerada necessária.

Sumo de toranja

Devido à ausência de dados não se pode excluir uma potencial interação entre sumo de toranja e aliscireno. Enviage não deve ser tomado com sumo de toranja.

Varfarina

Os efeitos de Enviage sobre a farmacocinética da varfarina não foram avaliados.

Ingestão de alimentos

Refeições com elevado teor de gordura demonstraram reduzir substancialmente a absorção de Enviage.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Enviage em mulheres grávidas. O aliscireno não foi teratogénico em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Outras substâncias com acção directa sobre o SRA estiveram, no entanto, associadas a malformações fetais graves e nados-mortos. Tal como para qualquer outro medicamento que actue directamente no SRA, Enviage não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que planeiem engravidar e é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3). Os profissionais de saúde que prescrevem quaisquer agentes com acção sobre o SRA devem aconselhar as mulheres com potencial de engravidar sobre o risco potencial destes agentes durante a gravidez. Desta forma, se for detectada gravidez durante a terapêutica, Enviage deve ser interrompido.

Lactação

Desconhece-se se o aliscireno é excretado no leite materno. Enviage foi excretado no leite de ratos lactantes. A sua utilização não é portanto recomendada em mulheres a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, sob o efeito de terapêutica anti-hipertensiva podem, ocasionalmente, ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração. Os efeitos de Enviage sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de Enviage foi avaliada em mais de 7.800 doentes, incluindo 2.300 tratados durante mais de 6 meses, e mais de 1.200 durante mais de 1 ano. A incidência de reacções adversas não demonstrou estar relacionada com o sexo, a idade, o índice de massa corporal, a raça ou a etnia. O tratamento com Enviage resultou numa incidência global de reacções adversas semelhante à do placebo até 300 mg. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira e transitória e apenas raramente foi necessária interrupção do tratamento. A reacção adversa mais comum foi diarreia.

A incidência de tosse foi semelhante no placebo (0,6%) e em doentes tratados com Enviage (0,9%).

Os efeitos indesejáveis (Quadro 1) são apresentados por ordem decrescente de frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados. Dentro de cada ocorrência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Quadro 1

Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Diarreia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Exantema
Raros:	Angioedema

Observou-se angioedema durante a terapêutica com Enviage. Em ensaios clínicos controlados, o angioedema ocorreu raramente durante a terapêutica com Enviage com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou hidroclorotiazida. Foram também notificados casos de angioedema durante a experiência pós-comercialização (frequência desconhecida). Na eventualidade de quaisquer sinais sugestivos de reacção alérgica (em particular dificuldade em respirar ou engolir, ou edema da face, extremidades, olhos, lábios e/ou língua) os doentes devem interromper o tratamento e contactar o médico (ver secção 4.4).

Resultados laboratoriais

Em ensaios clínicos controlados, a administração de Enviage raramente esteve associada a alterações dos parâmetros laboratoriais normais. Em ensaios clínicos com doentes hipertensos, Enviage não teve efeitos clinicamente importantes no colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos em jejum, glucose em jejum ou ácido úrico.

Hemoglobina e hematócrito: observaram-se reduções ligeiras da hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/l e 0,16% de volume, respectivamente). Nenhum doente interrompeu a terapêutica devido a anemia. Este efeito é também observado com outros agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, tais como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA-II).

Potássio sérico: aumentos no potássio sérico foram ligeiros e raros em doentes com hipertensão essencial tratados apenas com Enviage (0,9% comparativamente com 0,6% com placebo). No entanto, num estudo onde o Enviage foi usado em associação com um IECA numa população diabética, os aumentos de potássio sérico foram mais frequentes (5,5%). Assim, como sucede com qualquer outro agente com acção sobre o sistema SRA, recomenda-se a monitorização regular dos electrólitos e da função renal em doentes com *diabetes mellitus*, doença renal, ou insuficiência cardíaca.

Durante a experiência pós-comercialização, foi notificada disfunção renal e casos de insuficiência renal aguda em doentes de risco (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis relacionados com sobredosagem em humanos são limitados. As manifestações mais prováveis de sobredosagem seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensivo do aliscireno. Se ocorrer hipotensão sintomática deve iniciar-se terapêutica de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da renina, código ATC: C09XA02

O aliscireno é um inibidor directo, activo por via oral, não-péptido, potente e selectivo da renina humana.

Ao inibir a enzima renina, o aliscireno inibe o SRA no ponto de activação, bloqueando a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Enquanto outros agentes com acção sobre o SRA (IECA e antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II)) originam um aumento compensatório da actividade da renina plasmática (ARP), a terapêutica com aliscireno reduz a ARP em doentes hipertensos entre 50 a 80%. Reduções semelhantes foram observadas quando o aliscireno foi associado a outros agentes anti-hipertensivos. Actualmente desconhecem-se as implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP.

Hipertensão

Em doentes hipertensos, a administração única diária de Enviage nas doses de 150 mg e de 300 mg, produziu reduções relacionadas com a dose, tanto na pressão sistólica como na pressão diastólica, que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas (mantendo o benefício na madrugada), com uma relação vale-pico média para resposta diastólica até 98%, para a dose de 300 mg. 85 a 90% do efeito máximo na redução da pressão arterial foi observado após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante um tratamento prolongado e independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. Enviage foi estudado em 1.864 doentes com idade igual ou superior a 65 anos, e em 426 doentes com 75 anos de idade ou mais.

Os estudos com Enviage em monoterapia demonstraram efeito na redução da pressão arterial, comparativamente com outras classes de agentes anti-hipertensivos incluindo IECA e ARA-II. Quando comparado com um diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), Enviage 300 mg reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 17,0/12,3 mmHg, comparativamente com 14,4/10,5 mmHg obtidos com a HCTZ na dose de 25 mg, após 12 semanas de tratamento. Em doentes diabéticos hipertensos, Enviage em monoterapia foi seguro e eficaz.

Estudos com terapêuticas de associação estão disponíveis para Enviage associado ao diurético - hidroclorotiazida, ao IECA - ramipril, ao bloqueador dos canais de cálcio - amlodipina, ao antagonista dos receptores da angiotensina - valsartan, e ao bloqueador dos receptores beta-adrenérgicos - atenolol. Estas associações foram bem toleradas. Enviage provocou um efeito aditivo na redução da pressão arterial quando associado a hidroclorotiazida e a ramipril. Em doentes que não responderam adequadamente a 5 mg do bloqueador dos canais de cálcio amlodipina, a associação de Enviage 150 mg teve um efeito na redução da pressão arterial semelhante ao obtido através do aumento da dose de amlodipina para 10 mg, mas teve uma incidência menor de edema (aliscireno 150 mg/amlodipina 5 mg, 2,1% vs. amlodipina 10 mg, 11,2%).

Enviage em associação com o antagonista dos receptores da angiotensina, valsartan, demonstrou um efeito anti-hipertensivo aditivo num estudo especificamente desenhado para investigar o efeito da associação terapêutica.

Em doentes obesos hipertensos, que não responderam adequadamente à terapêutica com 25 mg de HCTZ, a associação de Enviage 300 mg originou uma redução adicional da pressão arterial, que foi comparável à associação de irbesartan 300 mg ou amlodipina 10 mg. Em doentes diabéticos hipertensos, Enviage produziu redução adicional da pressão arterial quando associado a ramipril, enquanto que a associação de Enviage e ramipril teve uma menor incidência de tosse (1,8%) do que o ramipril (4,7%).

Não houve evidência de hipotensão após a primeira dose nem de efeitos sobre a frequência cardíaca em doentes tratados em ensaios clínicos controlados. Foi raramente observada hipotensão marcada (0,1%) em doentes com hipertensão não complicada, tratados com Enviage em monoterapia. A hipotensão foi também pouco frequente (< 1%) durante a terapêutica associada com outros agentes antihipertensivos. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores basais após algumas semanas, sem evidência de efeito de *rebound* na pressão arterial ou APR.

Num estudo de 3 meses em 302 doentes com insuficiência cardíaca ligeira estável, todos a receber terapêutica padrão para insuficiência cardíaca estável a adição de Enviage 150 mg foi bem tolerada. Os níveis de peptídeo natriurético tipo-B (BNP) foram reduzidos em 25% no grupo de Enviage comparativamente com o placebo. No entanto, desconhece-se o significado clínico desta redução.

Num estudo de 6 meses em 599 doentes com hipertensão, diabetes *mellitus* tipo 2, e nefropatia, todos a receber losartan 100 mg e terapêutica antihipertensiva otimizada inicial, a adição de Enviage 300 mg atingiu uma redução de 20% *versus* placebo na relação albumina creatinina urinária (UACR), isto é de 58 mg/mmol para 46 mg/mmol. A proporção de doentes que obteve uma redução na UACR de pelo menos 50% dos valores basais ao *endpoint* foi de 24,7% e 12,5% para Enviage e placebo, respectivamente. A relevância clínica de uma redução na UACR não está estabelecida na ausência de um efeito na pressão arterial. Enviage não afectou a concentração sérica da creatinina mas foi associada a um aumento da frequência (4,2% vs. 1,9% para placebo) da concentração sérica de potássio $\geq 6,0$ mmol/l apesar de não ter tido significado estatístico.

São ainda desconhecidos os efeitos benéficos de Enviage na mortalidade e morbilidade cardiovasculares e na lesão de órgão-alvo.

Electrofisiologia cardíaca

Não foram relatadas alterações do intervalo QT num ensaio aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com placebo e com fármaco activo, utilizando electrocardiograma convencional e de Holter.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após absorção oral, o pico de concentração plasmática de aliscireno atinge-se após 1-3 horas. A biodisponibilidade absoluta de aliscireno é aproximadamente 2-3%. Refeições com elevado teor de gordura reduzem a C_{max} em 85% e a AUC em 70%. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido em 5-7 dias após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 2 vezes maiores do que a dose inicial.

Distribuição

Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 135 litros, indicando que o aliscireno se distribui extensamente pelo espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas do aliscireno é moderada (47-51%) e independente da concentração.

Metabolismo e eliminação

A semi-vida média é de cerca de 40 horas (intervalo entre 34-41 horas). O aliscireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

Linearidade/não linearidade

O aumento da exposição ao aliscireno foi superior ao aumento proporcional da dose. Após administração única de doses de 75 a 600 mg, a duplicação da dose resulta num aumento da AUC e C_{max} de ~2,3 e 2,6-vezes, respectivamente. No estado estacionário a não linearidade pode ser mais pronunciada. Os mecanismos responsáveis pela não linearidade não foram identificados. Um mecanismo possível é a saturação dos veículos no ponto de absorção ou na via de eliminação hepatobiliar.

Características nos doentes

O aliscireno é um tratamento anti-hipertensivo de toma única diária eficaz em adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A AUC é 50% superior nos idosos (> 65 anos) do que nos jovens. O sexo, o peso e a etnia não têm influência clinicamente relevante sobre a farmacocinética do aliscireno.

A farmacocinética do aliscireno foi estudada em doentes com diferentes graus de compromisso renal. A AUC e C_{max} relativas de aliscireno em indivíduos com compromisso renal variou entre 0,8 a 2 vezes relativamente aos níveis em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única e no estado estacionário. Estas alterações observadas não estiveram relacionadas com a gravidade do compromisso renal. Não é necessário ajuste da dose inicial de Enviage em doentes com compromisso renal ligeiro a grave no entanto, deve ter-se especial cuidado em doentes com compromisso renal grave.

A farmacocinética de aliscireno não foi significativamente afectada em doentes com compromisso hepático ligeiro a grave. Consequentemente não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com compromisso hepático ligeiro a grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O potencial carcinogénico foi avaliado num estudo de 2 anos, realizado em ratos, e num estudo de 6 meses, realizado em ratinhos transgénicos. Não foi observado potencial carcinogénico. Um adenoma do cólon e um adenocarcinoma do cego registados em ratos, aos quais foi administrada uma dose de 1.500 mg/kg/dia, não tiveram significado estatístico. Apesar de o aliscireno ter conhecido potencial irritativo, as margens de segurança obtidas no Homem na dose de 300 mg durante um estudo em

voluntários saudáveis foram consideradas adequados a 9-11 vezes com base nas concentrações fecais ou 6 vezes com base nas concentrações na mucosa, comparativamente com 250 mg/kg/dia no estudo de carcinogenicidade em ratos.

O aliscireno não revelou qualquer potencial mutagénico nos estudos de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo*. Os estudos incluíram análises *in vitro* em bactérias e células de mamíferos e testes *in vivo* em ratos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva com aliscireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade com doses até 600 mg/kg/dia, em ratos, ou 100 mg/kg/dia, em coelhos. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram afectados em ratos com doses até 250 mg/kg/dia. As doses em ratos e coelhos originaram exposições sistémicas de 1 a 4 e 5 vezes superiores, respectivamente, à dose máxima recomendada em humanos (300 mg).

Os estudos farmacológicos de segurança não revelaram quaisquer efeitos sobre a função nervosa central, respiratória ou cardiovascular. Os resultados durante os estudos de toxicidade repetida em animais foram consistentes com o conhecido potencial de irritação local ou os efeitos farmacológicos esperados do aliscireno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Crospovidona
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Povidona
Silica coloidal anidra
Hipromelose
Macrogol
Talco
Óxido de ferro negro (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Dióxido de titânio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PA/Alu/PVC.

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/406/011-020

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

22.08.2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

Medicamento já tendo autorização

A TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de Farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, tal como descrito na versão 8.0 apresentada no Módulo 1.8.1. do Pedido da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão de Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão de 30 de Maio de 2007 do Plano de Gestão de Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2. do pedido de Autorização de Introdução no Mercado assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão de Risco para medicamentos de uso humano, o PGR actualizado deve ser submetido ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto na actual Especificação de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização de risco.
- Após 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização de risco).
- A pedido da EMEA

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INDIVIDUAL

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enviage 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/406/001	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/406/002	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/406/003	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/406/004	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/406/005	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/406/006	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/406/008	90 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Enviage 150 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

BLISTER (CALENDÁRIO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enviage 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

2ª feira

3ª feira

4ª feira

5ª feira

6ª feira

Sábado

Domingo

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Enviage 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
28 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 28 comprimidos.
49 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/406/007	84 comprimidos revestidos por película (3x28)
EU/1/07/406/009	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/07/406/010	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Enviage 150 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Enviage 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

84 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 28 comprimidos.
98 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.
280 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/406/007	84 comprimidos revestidos por película (3x28)
EU/1/07/406/009	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/07/406/010	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Enviage 150 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INDIVIDUAL

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enviage 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/406/011	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/406/012	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/406/013	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/406/014	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/406/015	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/406/016	56 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO A DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Enviage 300 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER
BLISTER (CALENDÁRIO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enviage 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

2ª feira
3ª feira
4ª feira
5ª feira
6ª feira
Sábado
Domingo

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)****1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Enviage 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
28 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 28 comprimidos.
49 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/406/017	84 comprimidos revestidos por película (3x28)
EU/1/07/406/018	90 comprimidos revestidos por película (3x30)
EU/1/07/406/019	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/07/406/020	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Enviage 300 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Enviage 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

84 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 28 comprimidos.
98 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.
280 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/406/017	84 comprimidos revestidos por película (3x28)
EU/1/07/406/018	90 comprimidos revestidos por película (3x30)
EU/1/07/406/019	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/07/406/020	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Enviage 300 mg

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Enviage 150 mg comprimidos revestidos por película

Aliscireno

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Enviage e para que é utilizado
2. Antes de tomar Enviage
3. Como tomar Enviage
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Enviage
6. Outras informações

1. O QUE É ENVIAGE E PARA QUE É UTILIZADO

Enviage pertence a uma nova classe de medicamentos denominada inibidores da renina. Enviage ajuda a baixar a pressão arterial. Os inibidores da renina reduzem a quantidade de angiotensina II que o organismo pode produzir. A angiotensina II provoca constrição dos vasos sanguíneos, o que aumenta a pressão arterial. Reduzindo a quantidade de angiotensina II facilita-se o relaxamento dos vasos sanguíneos o que reduz a pressão arterial.

A hipertensão arterial aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se mantida durante um período prolongado, pode danificar os vasos sanguíneos no cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou insuficiência renal. Reduzir a pressão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas doenças.

2. ANTES DE TOMAR ENVIAGE

Não tome Enviage

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao aliscireno ou a qualquer outro componente de Enviage. Se pensa que pode ser alérgico consulte o seu médico.
- se já apresentou angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua), quando tomou aliscireno.
- durante os últimos seis meses de gravidez ou se estiver a amamentar, ver secção Gravidez e aleitamento.
- se estiver a tomar ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para prevenir a rejeição do órgão ou noutras situações, p ex. artrite reumatóide ou dermatite atópica) ou verapamilo (um medicamento utilizado para baixar a pressão arterial, corrigir o ritmo cardíaco ou tratar a angina de peito) ou quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo cardíaco).

Tome especial cuidado com Enviage

- se estiver a tomar um diurético (um medicamento que aumenta a quantidade de urina produzida).
- se sofrer de doença renal.
- se apresentar angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos lábios e/ou língua).

Se alguma destas situações se aplica a si, consulte o seu médico antes de tomar Enviage.

Enviage não é recomendado em crianças e adolescentes.

Não existem recomendações especiais relativas à dose para doentes com 65 anos de idade ou mais.

Ao tomar Enviage com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

O seu médico pode ter necessidade de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções se estiver a tomar um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos que aumentam a quantidade de potássio no sangue. Este incluem diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio.
- furosemida, um medicamento pertencente ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida.
- cetoconazol, um medicamento utilizado para tratamento de infeções fúngicas.
- alguns tipos de analgésicos denominados anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).

Ao tomar Enviage com alimentos e bebidas

Deve tomar Enviage uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar Enviage com sumo de toranja.

Gravidez e aleitamento

Não tome Enviage se estiver grávida. É importante consultar imediatamente o seu médico se pensa estar grávida ou se planeia engravidar. Não amamente se estiver a tomar Enviage.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir tonturas e isso pode afectar a sua capacidade de concentração. Antes de conduzir um veículo ou utilizar máquinas ou efectuar outras actividades que requeiram concentração, deve conhecer a sua reacção ao efeito de Enviage.

3. COMO TOMAR ENVIAGE

Tome Enviage sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Os doentes com hipertensão arterial, na maioria dos casos, não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exactamente como o seu médico lhe recomenda, de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos secundários. Consulte o seu médico mesmo que se esteja a sentir bem.

A dose inicial habitual é de um comprimido de 150 mg, uma vez por dia.

Dependendo da forma como responde ao tratamento, o seu médico poderá prescrever uma dose superior de 300 mg, uma vez por dia. O seu médico poderá prescrever Enviage em associação com outro medicamento utilizado para tratar a hipertensão.

Modo de administração

Recomenda-se tomar os comprimidos com um pouco de água. Deve tomar Enviage uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar Enviage com sumo de toranja.

Se tomar mais Enviage do que deveria

Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico. Pode necessitar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar Enviage

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Enviage, tome-a assim que se lembrar e a dose seguinte à hora a que a deveria tomar. No entanto, se se lembrar quase à hora em que deveria tomar a dose seguinte tome apenas essa. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Enviage pode causar efeitos secundários, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Frequentes (que afectam menos de 1 em 10 doentes): diarreia.

Pouco frequentes (que afectam menos de 1 em 100 doentes): erupção cutânea.

Raros (afectam menos de 1 em 1.000 doentes): angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua).

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): problemas renais

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR ENVIAGE

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Enviage após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Enviage

- A substância activa é aliscireno (como hemifumarato) 150 mg.
- Os outros componentes são crospovidona, hipromelose, estearato de magnésio, macrogol, celulose microcristalina, povidona, sílica coloidal anidra, talco, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro negro (E 172), óxido de ferro vermelho (E 172).

Qual o aspecto de Enviage e conteúdo da embalagem

Enviage 150 mg é um comprimido côr-de-rosa claro, biconvexo, redondo, com impressão “IL” numa face e “NVR” na outra face.

Enviage está disponível em embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos. Embalagens múltiplas contendo 84 (3x28), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Enviage 300 mg comprimidos revestidos por película

Aliscireno

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Enviage e para que é utilizado
2. Antes de tomar Enviage
3. Como tomar Enviage
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Enviage
6. Outras informações

1. O QUE É ENVIAGE E PARA QUE É UTILIZADO

Enviage pertence a uma nova classe de medicamentos denominada inibidores da renina. Enviage ajuda a baixar a pressão arterial. Os inibidores da renina reduzem a quantidade de angiotensina II que o organismo pode produzir. A angiotensina II provoca constrição dos vasos sanguíneos, o que aumenta a pressão arterial. Reduzindo a quantidade de angiotensina II facilita-se o relaxamento dos vasos sanguíneos o que reduz a pressão arterial.

A hipertensão arterial aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se mantida durante um período prolongado, pode danificar os vasos sanguíneos no cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou compromisso renal. Reduzir a pressão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas doenças.

2. ANTES DE TOMAR ENVIAGE

Não tome Enviage

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao aliscireno ou a qualquer outro componente de Enviage. Se pensa que pode ser alérgico consulte o seu médico.
- se já apresentou angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua), quando tomou aliscireno.
- durante os últimos seis meses de gravidez ou se estiver a amamentar, ver secção Gravidez e aleitamento.
- se estiver a tomar ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para prevenir a rejeição do órgão ou noutras situações, p ex. artrite reumatóide ou dermatite atópica) ou verapamilo (um medicamento utilizado para baixar a pressão arterial, corrigir o ritmo cardíaco ou tratar a angina de peito) ou quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo cardíaco).

Tome especial cuidado com Enviage

- se estiver a tomar um diurético (um medicamento que aumenta a quantidade de urina produzida).
- se sofrer de doença renal.
- se apresentar angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos lábios e/ou língua).

Se alguma destas situações se aplica a si, consulte o seu médico antes de tomar Enviage.

Enviage não é recomendado em crianças e adolescentes.

Não existem recomendações especiais relativas à dose para doentes com 65 anos de idade ou mais.

Ao tomar Enviage com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

O seu médico pode ter necessidade de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções se estiver a tomar um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos que aumentam a quantidade de potássio no sangue. Este incluem diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio.
- furosemida, um medicamento pertencente ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida.
- cetoconazol, um medicamento utilizado para tratamento de infeções fúngicas.
- alguns tipos de analgésicos denominados anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).

Ao tomar Enviage com alimentos e bebidas

Deve tomar Enviage uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar Enviage com sumo de toranja.

Gravidez e aleitamento

Não tome Enviage se estiver grávida. É importante consultar imediatamente o seu médico se pensa estar grávida ou se planeia engravidar. Não amamente se estiver a tomar Enviage.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir tonturas e isso pode afectar a sua capacidade de concentração. Antes de conduzir um veículo ou utilizar máquinas ou efectuar outras actividades que requeiram concentração, deve conhecer a sua reacção ao efeito de Enviage.

3. COMO TOMAR ENVIAGE

Tome Enviage sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Os doentes com hipertensão arterial, na maioria dos casos, não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exactamente como o seu médico lhe recomenda, de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos secundários. Consulte o seu médico mesmo que se esteja a sentir bem.

A dose inicial habitual é de um comprimido de 150 mg, uma vez por dia.

Dependendo da forma como responde ao tratamento, o seu médico poderá prescrever uma dose superior de 300 mg, uma vez por dia. O seu médico poderá prescrever Enviage em associação com outro medicamento utilizado para tratar a hipertensão.

Modo de administração

Recomenda-se tomar os comprimidos com um pouco de água. Deve tomar Enviage uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar Enviage com sumo de toranja.

Se tomar mais Enviage do que deveria

Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico. Pode necessitar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar Enviage

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Enviage, tome-a assim que se lembrar e a dose seguinte à hora a que a deveria tomar. No entanto, se se lembrar quase à hora em que deveria tomar a dose seguinte tome apenas essa. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Enviage pode causar efeitos secundários, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Frequentes (que afectam menos de 1 em 10 doentes): diarreia.

Pouco frequentes (que afectam menos de 1 em 100 doentes): erupção cutânea.

Raros (afectam menos de 1 em 1.000 doentes): angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua).

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): problemas renais

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR ENVIAGE

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Enviage após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Enviage

- A substância activa é aliscireno (como hemifumarato) 300 mg.
- Os outros componentes são crospovidona, hipromelose, estearato de magnésio, macrogol, celulose microcristalina, povidona, sílica coloidal anidra, talco, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro negro (E 172), óxido de ferro vermelho (E 172).

Qual o aspecto de Enviage e conteúdo da embalagem

Enviage 300 mg é um comprimido vermelho claro, biconvexo, ovaloide, com impressão “IU” numa face e “NVR” na outra face.

Enviage está disponível em embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos. Embalagens múltiplas contendo 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }

Medicamento já não autorizado