

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enviage 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat rotund, biconvex, de culoare roz deschis, inscripționat cu „IL” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Enviage este de 150 mg o dată pe zi. La pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat, doza poate fi crescută la 300 mg o dată pe zi.

Efectul antihipertensiv este prezent în mod substanțial (85-90%) în decurs de două săptămâni după începerea tratamentului cu o doză de 150 mg o dată pe zi.

Enviage poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antihipertensive (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Enviage trebuie administrat cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Sucul de grepfrut nu trebuie să fie consumat împreună cu Enviage.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă (vezi pct. 5.2).

Pacienții vârstnici (peste 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici.

Pacienți copii și adolescenți (sub 18 ani)

Enviage nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Antecedente de edem angioneurotic la administrarea de aliskiren.

Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).

Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină, un foarte potent inhibitor al glicoproteinei P și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (chinidină, verapamil) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cărora li se administrează alte medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină (SRA) și/sau cei cu funcție renală redusă și/sau cu diabet zaharat prezintă risc crescut de hiperkaliemie în timpul tratamentului cu aliskiren.

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă gravă (clasa funcțională III-IV New York Heart Association [NYHA]).

În cazul apariției diareei severe și persistente, tratamentul cu Enviage trebuie oprit.

Edem angioneurotic

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, edemul angioneurotic a fost raportat la pacienți tratați cu aliskiren. Dacă apare edemul angioneurotic, Enviage trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalină. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a asigura permeabilitatea căilor respiratorii pentru pacient.

Pacienți cu depleție sodică și/sau lichidiană

La pacienții care prezintă depleție pronunțată lichidiană și/sau salină (de exemplu, cei cărora li se administrează doze mari de diuretice), poate apare hipotensiune arterială simptomatică după începerea tratamentului cu Enviage. Această stare trebuie corectată înainte de administrarea Enviage sau tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală.

Insuficiență renală

În cadrul studiilor clinice, nu s-a investigat Enviage la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă (creatininemie $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ sau $1,70 \text{ mg/dl}$ la femei și $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ sau $2,00 \text{ mg/dl}$ la bărbați și/sau valoarea estimată a ratei de filtrare glomerulară (RFG) $< 30 \text{ ml/min.}$), antecedente de dializă, sindrom nefrotic sau hipertensiune renovasculară. Se recomandă prudență în cazul pacienților hipertensivi cu insuficiență renală severă, datorită lipsei informațiilor privind siguranța utilizării Enviage.

În ceea ce privește alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, este necesară prudență la administrarea de aliskiren în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum ar fi hipovolemie (de exemplu, datorită pierderii de sânge, diareei severe prelungite, vărsăturilor prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică sau boală renală. În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

Stenoza arterei renale

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea Enviage la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic. Cu toate acestea, similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, există un risc crescut de insuficiență renală,

inclusiv insuficiență renală acută, când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu aliskiren. Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Inhibitori moderați ai P-gp

Administrarea concomitentă de aliskiren 300 mg cu ketoconazol 200 mg a condus la o creștere cu 76% a ASC a aliskiren, dar se așteaptă ca inhibitorii glicoproteinei P, cum este ketoconazolul, să determine o creștere mai mare a concentrațiilor tisulare decât a concentrațiilor plasmatică. De aceea, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu inhibitori moderați ai glicoproteinei P, cum este ketoconazolul (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Enviage nu are interacțiuni cunoscute, relevante din punct de vedere clinic, cu medicamente utilizate în mod frecvent pentru tratarea hipertensiunii arteriale sau diabetului zaharat.

Între compușii care s-au investigat în studiile farmacocinetice clinice se numără acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazonă, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat, ramipril și hidrocortizidă. Nu s-au identificat interacțiuni.

Administrarea concomitentă de aliskiren cu valsartan ($\downarrow$ 28%), metformin ($\downarrow$ 28%), amlodipină ($\uparrow$ 29%) sau cimetidină ($\uparrow$ 19%) a condus la modificări ale $C_{\max}$ sau ASC ale Enviage între 20% și 30%. În cazul administrării împreună cu atorvastatină, la starea de echilibru, ASC și $C_{\max}$ ale Enviage au crescut cu 50%. Administrarea concomitentă de Enviage nu a avut niciun impact semnificativ asupra farmacocineticii atorvastatinei, valsartanului, metforminului sau amlodipinei. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de Enviage sau a acestor medicamente administrate concomitent.

Biodisponibilitatea digoxinei poate fi ușor scăzută de către Enviage.

Datele preliminare sugerează faptul că irbesartanul poate scădea ASC și $C_{\max}$ ale Enviage.

În experimentele la animale, s-a demonstrat că P-gp este un factor determinant principal al biodisponibilității Enviage. Astfel, inductorii P-gp (sunătoare, rifampicină) pot scădea biodisponibilitatea Enviage.

Interacțiuni cu CYP450

Aliskiren nu inhibă izoenzimele CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A). Aliskiren nu induce CYP3A4. Prin urmare, nu se anticipează ca aliskiren să afecteze expunerea sistemică a substanțelor care inhibă, induc sau sunt metabolizate de aceste enzime. Aliskiren este metabolizat în proporție minimă de enzimele citocromului P450. De aceea, nu se anticipează interacțiuni datorate efectului inhibitor sau inductor asupra activității izoenzimelor CYP450. Totuși, inhibitorii CYP3A4 afectează adesea și P-gp. Prin urmare, poate fi anticipată creșterea expunerii la aliskiren în timpul administrării concomitente cu inhibitori ai CYP3A4 care inhibă și P-gp (vezi Interacțiuni cu glicoproteina P, de mai jos).

Interacțiuni cu glicoproteina P

În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskiren. Inductorii de P-gp (sunătoare, rifampicină) ar putea, prin urmare, să scadă biodisponibilitatea Enviage. Deși acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatică. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi

Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%.

Inhibitori moderați ai P-gp

Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) cu aliskiren (300 mg) a condus la o creștere cu 80% a concentrațiilor plasmatice ale aliskiren (ASC și C_{max}). Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol mărește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. Modificarea concentrațiilor plasmatice ale aliskiren în prezența ketoconazolului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studii clinice controlate. Dar, se așteaptă ca inhibitorii P-gp să determine o creștere mai mare a concentrațiilor tisulare decât a concentrațiilor plasmatice. De aceea, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu ketoconazol sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (itraconazol, claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

Inhibitori potenți ai P-gp

Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește C_{max} a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă a aliskiren și a inhibitorilor potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Furosemid

Când aliskiren a fost administrat concomitent cu furosemidul, ASC și C_{max} ale furosemidului au scăzut cu 28%, respectiv, 49%. Prin urmare, se recomandă monitorizarea efectelor la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid pentru a evita eventuala utilizare subterapeutică în situațiile clinice de supraîncărcare lichidiană.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskiren administrat concomitent cu AINS poate conduce la o deteriorare suplimentară a funcției renale, inclusiv la o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, este necesară prudență la asocierea aliskirenului cu un AINS, în special la pacienți vârstnici.

Potasiu și diuretice care rețin potasiu

Pe baza experienței privind utilizarea altor substanțe care afectează sistemul renină-angiotensină, utilizarea concomitentă de diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți minerali care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului (de exemplu, heparină) poate conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă se consideră necesară administrarea de medicații concomitente, se recomandă prudență.

Suc de grepfrut

Datorită lipsei informațiilor, nu poate fi exclusă o posibilă interacțiune între suc de grepfrut și aliskiren. Sucul de grepfrut nu trebuie consumat împreună cu Enviage.

Warfarină

Nu au fost evaluate efectele Enviage asupra farmacocineticii warfarinei.

Alimente

S-a demonstrat că mesele cu un conținut mare de lipide reduc considerabil absorbția Enviage.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la femeile gravide. Enviage nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra SRA au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal. Ca în cazul oricărui medicament care acționează direct asupra SRA, Enviage nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină sau de către femeile care intenționează să rămână gravide și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3). Personalul medical care prescrie orice substanță care acționează asupra SRA trebuie să sfătuiască femeile cu potențial fertil în legătură cu posibilul risc al acestor substanțe în timpul sarcinii. Dacă se detectează sarcina în timpul tratamentului, administrarea Enviage trebuie, în consecință, întreruptă.

Alăptarea

Nu se știe dacă aliskiren se excretă în laptele matern la om. Enviage a fost secretat în laptele femelelor de șobolan care alăptau. Astfel, nu se recomandă utilizarea sa de către femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere că în timpul oricărui tratament antihipertensiv, ocazional poate apărea amețea sau slăbiciune. Enviage are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Siguranța Enviage a fost evaluată la peste 7800 pacienți, între care mai mult de 2300 tratați timp de peste 6 luni și mai mult de 1200, timp de peste 1 an. Incidența reacțiilor adverse nu a prezentat nicio asociere cu sexul, vârsta, indicele masei corporale, rasa sau etnia. Tratamentul cu Enviage a condus la o incidență totală a reacțiilor adverse asemănătoare cu placebo la doze de până la 300 mg. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și trecătoare și doar rareori au necesitat întreruperea tratamentului. Cea mai frecventă reacție adversă la medicament este diareea.

Incidența tusei a fost similară la pacienți tratați cu placebo (0,6%) și Enviage (0,9%).

Reacțiile adverse la medicament (tabelul 1) sunt ordonate în funcție de frecvență, cele mai frecvente primele, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), inclusiv raportările izolate. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1

Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Erupții cutanate
Rare:	Edem angioneurotic

În timpul tratamentului cu Enviage a apărut edemul angioneurotic. În studiile clinice controlate, edemul angioneurotic a apărut rar în timpul tratamentului cu Enviage, în procente comparabile cu tratamentul cu placebo sau hidroclorotiazidă. Au fost, de asemenea, raportate cazuri de edem angioneurotic în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață (cu frecvență necunoscută). În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții alergice (în special dificultăți ale respirației sau deglutiției, sau umflarea feței, extremităților, ochilor, buzelor și/sau limbii) pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Rezultate ale analizelor de laborator

În studiile clinice controlate, modificări relevante din punct de vedere clinic ale parametrilor de laborator standard au fost mai puțin frecvent asociate cu administrarea de Enviage. În studiile clinice asupra pacienților hipertensivi, Enviage nu a avut efecte importante din punct de vedere clinic asupra valorii colesterolului total, valorii colesterolului lipoproteinic cu densitate mare (HDL-C), valorii à jeun de trigliceride, valorii à jeun de glucoză sau acidului uric.

Hemoglobina și hematocritul: S-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv, 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul datorită anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte substanțe care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, cum sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocații receptorilor de angiotensină.

Kaliemia: Creșterile kaliemiei au fost minore și rare la pacienții cu hipertensiune arterială esențială tratați în monoterapie cu Enviage (0,9% față de 0,6% în cazul placebo). Cu toate acestea, în cadrul unui studiu în care Enviage a fost utilizat în asociere cu un IECA la o populație cu diabet zaharat, creșterile kaliemiei au fost mai frecvente (5,5%). Prin urmare, similar oricărui medicament care acționează asupra SRA, monitorizarea de rutină a electroliților și funcției renale este indicată în rândul pacienților cu diabet zaharat, boală renală sau insuficiență cardiacă.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Sunt disponibile date limitate privind supradozajul la om. Cea mai probabilă manifestare a supradozajului ar fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului. În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică, trebuie inițiat un tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai reninei, codul ATC: C09XA02

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în administrare orală.

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și reducând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte substanțe care inhibă SRA (IECA și blocați ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren reduce ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Reduceri similare s-au constatat când aliskiren a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale diferențelor în ceea ce privește efectul asupra ARP.

Hipertensiune arterială

La pacienții hipertensivi, administrarea de Enviage o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat reduceri dependente de doză ale tensiunii arteriale sistolice, precum și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de dozare de 24 ore (menținând beneficiul în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. 85 până la 90% din efectul maxim de reducere a tensiunii arteriale s-a observat după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Enviage a fost studiat la 1864 pacienți cu vârste de 65 ani sau peste și la 426 pacienți cu vârste de 75 ani sau peste.

Studiile privind monoterapia cu Enviage au demonstrat efecte de reducere a tensiunii arteriale comparabile cu alte clase de medicamente antihipertensive, inclusiv IECA și BRA. Comparativ cu un diuretic (hidroclorotiazidă - HCTZ), Enviage 300 mg a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 17,0/12,3 mmHg, față de 14,4/10,5 mmHg pentru HCTZ 25 mg după 12 săptămâni de tratament. La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat, monoterapia cu Enviage s-a dovedit sigură și eficientă.

Studiile privind tratamentul asociat sunt disponibile pentru Enviage adăugat la tratamentul cu diuretic, hidroclorotiazidă, IECA, ramipril, blocantul canalelor de calciu, amlodipină, antagonistul receptorilor angiotensinei, valsartan și beta-blocantul, atenolol. Aceste asocieri au fost bine tolerate. Enviage a indus un efect adițional de scădere a tensiunii arteriale, atunci când a fost adăugat la tratamentul cu hidroclorotiazidă și la cel cu ramipril. La pacienții care nu au avut un răspuns adecvat la blocantul canalelor de calciu, amlodipină 5 mg, adăugarea de Enviage 150 mg a avut un efect de reducere a tensiunii arteriale similar cu cel obținut prin creșterea dozei de amlodipină la 10 mg, dar a prezentat o incidență mai mică a edemului (aliskiren 150 mg/amlodipină 5 mg 2,1%, comparativ cu amlodipină 10 mg 11,2%). Enviage în asociere cu antagonistul receptorilor angiotensinei, valsartan, a demonstrat un efect antihipertensiv aditiv în studiul special conceput pentru a investiga efectul tratamentului asociat.

La pacienții hipertensivi obezi care nu au avut un răspuns adecvat la HCTZ 25 mg, tratamentul suplimentar cu Enviage 300 mg a asigurat o reducere adițională a tensiunii arteriale comparabilă cu tratamentul suplimentar cu irbesartan 300 mg sau amlodipină 10 mg. La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat, Enviage a asigurat reduceri suplimentare ale tensiunii arteriale atunci a fost adăugat la tratamentul cu ramipril, în timp ce asocierea de Enviage și ramipril a prezentat o incidență mai mică a tusei (1,8%), comparativ cu ramipril (4,7%).

Nu au existat manifestări de hipotensiune arterială în urma primei doze și niciun efect asupra pulsului, la pacienții tratați în studii clinice controlate. Mai puțin frecvent (0,1%) s-a observat hipotensiune arterială marcată la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu Enviage în monoterapie. Hipotensiunea arterială a fost, de asemenea, mai puțin frecventă (< 1%) în timpul tratamentului asociat cu alte medicamente antihipertensive. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

Într-un studiu cu durată de 3 luni în care s-au înrolat 302 pacienți cu insuficiență cardiacă compensată ușoară, tuturor administrându-li-se terapia standard pentru insuficiență cardiacă compensată, asocierea Enviage 150 mg a fost bine tolerată. Concentrațiile peptidei natriuretice tip B au fost reduse cu 25% în brațul de tratament cu Enviage comparativ cu placebo. Totuși, semnificația clinică a acestei reduceri nu este cunoscută.

Într-un studiu cu durată de 6 luni în care s-au înrolat 599 pacienți cu hipertensiune arterială, diabet zaharat de tip 2 și nefropatie, tuturor administrându-li-se losartan 100 mg și tratament antihipertensiv de fond optimizat, asocierea Enviage 300 mg a determinat, comparativ cu placebo, o scădere de 20% a raportului urinar albumină-creatinină (RUAC), de exemplu de la 58 mg/mmol la 46 mg/mmol. Procentul de pacienți la care RUAC a fost redus cu cel puțin 50% de la valoarea inițială la valoarea obiectiv a fost de 24,7% și 12,5% pentru Enviage, respectiv, placebo. Relevanța clinică a reducerii RUAC nu a fost stabilită, în lipsa unui efect asupra tensiunii arteriale. Enviage nu a afectat concentrația serică a creatininei, dar s-a asociat cu o frecvență crescută (4,2% comparativ cu 1,9% pentru placebo) a concentrației serice a potasiului $\geq 6,0$ mmol/l, deși aceasta nu a fost statistic semnificativă.

În prezent, nu se cunosc efectele benefice ale Enviage asupra mortalității și morbidității cardiovasculare și afectării organului țintă.

Electrofiziologia cardiacă

Nu s-a raportat niciun efect asupra intervalului QT în studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo sau activ-controlate, utilizând electrocardiografie standard și Holter.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide reduc C_{max} cu 85% și ASC cu 70%. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin fecale (78%). Aproximativ 1,4% din doza orală totală se metabolizează. Enzima responsabilă pentru această metabolizare este CYP3A4. După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Liniaritate/non-liniaritate

Expunerea la aliskiren a crescut mai mult decât proporțional odată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinsă în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a condus la o creștere de ~2,3 și 2,6 ori a ASC, respectiv a C_{max} . La starea de echilibru non-liniaritatea poate fi mai pronunțată. Nu a fost identificat mecanismul responsabil pentru deviația de la liniaritate. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la locul de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Caracteristici la pacienți

Aliskirenul este un tratament antihipertensiv eficient administrat o dată pe zi pacienților adulți, indiferent de sex, vârstă, indicele masei corporale și etnie.

ASC este cu 50% mai mare la vârstnici (> 65 ani) decât la subiecții tineri. Sexul, greutatea corporală și etnia nu au influențe relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii aliskirenului.

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală. ASC și C_{max} relative ale aliskirenului la subiecții cu insuficiență renală au fost de 0,8 până la de 2 ori mai mari decât valorile observate la subiecții sănătoși în urma administrării unei doze unice și în starea de echilibru. Aceste modificări observate însă nu s-au corelat cu gravitatea insuficienței renale. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de Enviage la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă, cu toate că trebuie acționat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă.

Farmacocinetica aliskirenului nu a fost afectată semnificativ la pacienții cu boală hepatică ușoară până la severă. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Potențialul carcinogen a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu

de 6 luni la șoareci transgenici. Nu s-a detectat potențial carcinogen. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecumului înregistrate la șobolani la doza de 1500 mg/kg și zi nu au fost statistic semnificative. Deși aliskirenul are potențial cunoscut de iritare, limitele de siguranță obținute la om la doza de 300 mg în cursul unui studiu la voluntari sănătoși au fost considerate adecvate la un nivel de 9-11 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din fecale, sau de 6 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din mucoase, decât 250 mg/kg și zi în cadrul studiului de carcinogenitate la șobolan.

Aliskiren s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen în studiile de mutagenitate *in vitro* și *in vivo*. Testele au inclus analize *in vitro* ale celulelor bacteriene și de mamifere și evaluări *in vivo* la șobolan.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu aliskiren nu au indicat semne de toxicitate embriofetală sau teratogenitate la doze de până la 600 mg/kg și zi la șobolan sau de 100 mg/kg și zi la iepure. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și dezvoltarea postnatală nu au fost afectate la șobolan la doze de până la 250 mg/kg și zi. Dozele administrate la șobolan și iepure au condus la expuneri sistemice de 1 până la 4, respectiv, de 5 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (300 mg).

Studiile farmacologice de siguranță nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției nervoase centrale, respiratorii sau cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritare locală și efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Crospovidonă
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Povidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Hipromeloză
Macrogol
Talc
Oxid negru de fier (E 172)
Oxid roșu de fier (E 172)
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PA/Al/PVC

Cutii conținând 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 sau 280 comprimate.

Cutiile conținând 84 (3x28), 98 (2x49) sau 280 (20x14) comprimate sunt ambalaje colective.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/406/001-010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

22.08.2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enviage 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat oval, biconvex, de culoare roșu deschis, inscripționat cu „IU” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Enviage este de 150 mg o dată pe zi. La pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat, doza poate fi crescută la 300 mg o dată pe zi.

Efectul antihipertensiv este prezent în mod substanțial (85-90%) în decurs de două săptămâni după începerea tratamentului cu o doză de 150 mg o dată pe zi.

Enviage poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antihipertensive (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Enviage trebuie administrat cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Sucul de grepfrut nu trebuie să fie consumat împreună cu Enviage.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă (vezi pct. 5.2).

Pacienții vârstnici (peste 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici.

Pacienți copii și adolescenți (sub 18 ani)

Enviage nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Antecedente de edem angioneurotic la administrarea de aliskiren.

Al doilea și al treilea trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).

Este contraindicată utilizarea concomitentă de aliskiren cu ciclosporină, un foarte potent inhibitor al glicoproteinei P și cu alți inhibitori potenți ai glicoproteinei P (chinidină, verapamil) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cărora li se administrează alte medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină (SRA) și/sau cei cu funcție renală redusă și/sau cu diabet zaharat prezintă risc crescut de hiperkaliemie în timpul tratamentului cu aliskiren.

Aliskirenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă gravă (clasa funcțională III-IV New York Heart Association [NYHA]).

În cazul apariției diareei severe și persistente, tratamentul cu Enviage trebuie oprit.

Edem angioneurotic

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, edemul angioneurotic a fost raportat la pacienți tratați cu aliskiren. Dacă apare edemul angioneurotic, Enviage trebuie întrerupt imediat și trebuie să se asigure terapie și monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă și de durată a semnelor și simptomelor. În cazul în care există o afectare a limbii, glotei sau laringelui, trebuie să se administreze adrenalină. În plus, trebuie luate măsurile necesare pentru a asigura permeabilitatea căilor respiratorii pentru pacient.

Pacienți cu depleție sodică și/sau lichidiană

La pacienții care prezintă depleție pronunțată lichidiană și/sau salină (de exemplu, cei cărora li se administrează doze mari de diuretice), poate apare hipotensiune arterială simptomatică după începerea tratamentului cu Enviage. Această stare trebuie corectată înainte de administrarea Enviage sau tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală.

Insuficiență renală

În cadrul studiilor clinice, nu s-a investigat Enviage la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă (creatininemie $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ sau $1,70 \text{ mg/dl}$ la femei și $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ sau $2,00 \text{ mg/dl}$ la bărbați și/sau valoarea estimată a ratei de filtrare glomerulară (RFG) $< 30 \text{ ml/min.}$), antecedente de dializă, sindrom nefrotic sau hipertensiune renovasculară. Se recomandă prudență în cazul pacienților hipertensivi cu insuficiență renală severă, datorită lipsei informațiilor privind siguranța utilizării Enviage.

În ceea ce privește alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, este necesară prudență la administrarea de aliskiren în prezența afecțiunilor care predispun la disfuncție renală, cum ar fi hipovolemie (de exemplu, datorită pierderii de sânge, diareei severe prelungite, vărsăturilor prelungite etc.), boală cardiacă, boală hepatică sau boală renală. În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-a raportat insuficiență renală acută, reversibilă în urma întreruperii tratamentului, la pacienții aflați în situație de risc care sunt tratați cu aliskiren. În cazul în care apar orice semne de insuficiență renală, administrarea de aliskiren trebuie întreruptă imediat.

Stenoza arterei renale

Nu sunt disponibile date clinice controlate privind utilizarea Enviage la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic. Cu toate acestea, similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, există un risc crescut de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută, când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu aliskiren.

Prin urmare, este necesară prudență la acești pacienți. Dacă apare insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Inhibitori moderați ai P-gp

Administrarea concomitentă de aliskiren 300 mg cu ketoconazol 200 mg a condus la o creștere cu 76% a ASC a aliskiren, dar se așteaptă ca inhibitorii glicoproteinei P, cum este ketoconazolul, să determine o creștere mai mare a concentrațiilor tisulare decât a concentrațiilor plasmatice. De aceea, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu inhibitori moderați ai glicoproteinei P, cum este ketoconazolul (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Enviage nu are interacțiuni cunoscute, relevante din punct de vedere clinic, cu medicamente utilizate în mod frecvent pentru tratarea hipertensiunii arteriale sau diabetului zaharat.

Între compușii care s-au investigat în studiile farmacocinetice clinice se numără acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazonă, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat, ramipril și hidrocortizidă. Nu s-au identificat interacțiuni.

Administrarea concomitentă de aliskiren cu valsartan ($\downarrow$ 28%), metformin ($\downarrow$ 28%), amlodipină ($\uparrow$ 29%) sau cimetidină ($\uparrow$ 19%) a condus la modificări ale $C_{\max}$ sau ASC ale Enviage între 20% și 30%. În cazul administrării împreună cu atorvastatină, la starea de echilibru, ASC și $C_{\max}$ ale Enviage au crescut cu 50%. Administrarea concomitentă de Enviage nu a avut niciun impact semnificativ asupra farmacocineticii atorvastatinei, valsartanului, metforminului sau amlodipinei. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de Enviage sau a acestor medicamente administrate concomitent.

Biodisponibilitatea digoxinei poate fi ușor scăzută de către Enviage.

Datele preliminare sugerează faptul că irbesartanul poate scădea ASC și $C_{\max}$ ale Enviage.

În experimentele la animale, s-a demonstrat că P-gp este un factor determinant principal al biodisponibilității Enviage. Astfel, inductorii P-gp (sunătoare, rifampicină) pot scădea biodisponibilitatea Enviage.

Interacțiuni cu CYP450

Aliskiren nu inhibă izoenzimele CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A). Aliskiren nu induce CYP3A4. Prin urmare, nu se anticipează ca aliskiren să afecteze expunerea sistemică a substanțelor care inhibă, induc sau sunt metabolizate de aceste enzime. Aliskiren este metabolizat în proporție minimă de enzimele citocromului P450. De aceea, nu se anticipează interacțiuni datorate efectului inhibitor sau inductor asupra activității izoenzimelor CYP450. Totuși, inhibitorii CYP3A4 afectează adesea și P-gp. Prin urmare, poate fi anticipată creșterea expunerii la aliskiren în timpul administrării concomitente cu inhibitori ai CYP3A4 care inhibă și P-gp (vezi Interacțiuni cu glicoproteina P, de mai jos).

Interacțiuni cu glicoproteina P

În studiile preclinice s-a descoperit că MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) ar fi sistemul principal de eflux implicat în absorbția intestinală și excreția biliară a aliskiren. Inductorii de P-gp (sunătoare, rifampicină) ar putea, prin urmare, să scadă biodisponibilitatea Enviage. Deși acest efect nu a fost studiat pentru aliskiren, se cunoaște că P-gp controlează, de asemenea, și preluarea tisulară a unei varietăți de substraturi și inhibitorii P-gp pot crește valoarea raportului dintre concentrația tisulară și cea plasmatică. Prin urmare, inhibitorii P-gp pot crește concentrațiile tisulare mai mult decât concentrațiile plasmatice. Potențialul de interacțiuni medicamentoase la nivelul sit-ului P-gp va depinde de gradul de inhibare a acestui transportor.

Substraturi ale P-gp sau inhibitori slabi

Nu s-au observat interacțiuni relevante cu atenolol, digoxină, amlodipină sau cimetidină. În cazul administrării împreună cu atorvastatină (80 mg), la starea de echilibru, ASC și C_{max} ale aliskiren (300 mg) au crescut cu 50%.

Inhibitori moderați ai P-gp

Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg) cu aliskiren (300 mg) a condus la o creștere cu 80% a concentrațiilor plasmatice ale aliskiren (ASC și C_{max}). Studiile preclinice indică faptul că administrarea concomitentă de aliskiren și ketoconazol mărește absorbția gastro-intestinală a aliskiren și scade excreția biliară. Modificarea concentrațiilor plasmatice ale aliskiren în prezența ketoconazolului se estimează a se încadra în intervalul care ar fi obținut dacă doza de aliskiren ar fi dublată; dozele de aliskiren de până la 600 mg, sau de două ori doza terapeutică maximă recomandată, s-au dovedit a fi bine tolerate în studii clinice controlate. Dar, se așteaptă ca inhibitorii P-gp să determine o creștere mai mare a concentrațiilor tisulare decât a concentrațiilor plasmatice. De aceea, se recomandă prudență atunci când aliskiren este administrat în asociere cu ketoconazol sau cu alți inhibitori moderați ai P-gp (itraconazol, claritromicină, telitromicină, eritromicină, amiodaronă).

Inhibitori potenți ai P-gp

Un studiu de interacțiune medicamentoasă cu doză unică realizat la subiecți sănătoși a demonstrat că ciclosporina (200 și 600 mg) crește C_{max} a aliskiren 75 mg de aproximativ 2,5 ori și ASC de aproximativ 5 ori. Creșterea poate fi mai mare la doze mai mari de aliskiren. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă a aliskiren și a inhibitorilor potenți ai P-gp (vezi pct. 4.3).

Furosemid

Când aliskiren a fost administrat concomitent cu furosemidul, ASC și C_{max} ale furosemidului au scăzut cu 28%, respectiv, 49%. Prin urmare, se recomandă monitorizarea efectelor la inițierea și ajustarea tratamentului cu furosemid pentru a evita eventuala utilizare subterapeutică în situațiile clinice de supraîncărcare lichidiană.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, AINS pot reduce efectul antihipertensiv al aliskirenului. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici), aliskiren administrat concomitent cu AINS poate conduce la o deteriorare suplimentară a funcției renale, inclusiv la o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, este necesară prudență la asocierea aliskirenului cu un AINS, în special la pacienți vârstnici.

Potasiu și diuretice care rețin potasiu

Pe baza experienței privind utilizarea altor substanțe care afectează sistemul renină-angiotensină, utilizarea concomitentă de diuretice care rețin potasiu, suplimente care conțin potasiu, substituenți minerali care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului (de exemplu, heparină) poate conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Dacă se consideră necesară administrarea de medicații concomitente, se recomandă prudență.

Suc de grepfrut

Datorită lipsei informațiilor, nu poate fi exclusă o posibilă interacțiune între suc de grepfrut și aliskiren. Sucul de grepfrut nu trebuie consumat împreună cu Enviage.

Warfarină

Nu au fost evaluate efectele Enviage asupra farmacocineticii warfarinei.

Alimente

S-a demonstrat că mesele cu un conținut mare de lipide reduc considerabil absorbția Enviage.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aliskirenului la femeile gravide. Enviage nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). Alte substanțe care acționează direct asupra SRA au fost asociate cu malformații fetale grave și deces neonatal. Ca în cazul oricărui medicament care acționează direct asupra SRA, Enviage nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină sau de către femeile care intenționează să rămână gravide și este contraindicat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3). Personalul medical care prescrie orice substanță care acționează asupra SRA trebuie să sfătuiască femeile cu potențial fertil în legătură cu posibilul risc al acestor substanțe în timpul sarcinii. Dacă se detectează sarcina în timpul tratamentului, administrarea Enviage trebuie, în consecință, întreruptă.

Alăptarea

Nu se știe dacă aliskiren se excretă în laptele matern la om. Enviage a fost secretat în laptele femelelor de șobolan care alăptau. Astfel, nu se recomandă utilizarea sa de către femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere că în timpul oricărui tratament antihipertensiv, ocazional poate apărea amețeala sau slăbiciune. Enviage are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Siguranța Enviage a fost evaluată la peste 7800 pacienți, între care mai mult de 2300 tratați timp de peste 6 luni și mai mult de 1200, timp de peste 1 an. Incidența reacțiilor adverse nu a prezentat nicio asociere cu sexul, vârsta, indicele masei corporale, rasa sau etnia. Tratamentul cu Enviage a condus la o incidență totală a reacțiilor adverse asemănătoare cu placebo la doze de până la 300 mg. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și trecătoare și doar rareori au necesitat întreruperea tratamentului. Cea mai frecventă reacție adversă la medicament este diareea.

Incidența tusei a fost similară la pacienți tratați cu placebo (0,6%) și Enviage (0,9%).

Reacțiile adverse la medicament (tabelul 1) sunt ordonate în funcție de frecvență, cele mai frecvente primele, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), inclusiv raportările izolate. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1

Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Erupții cutanate
Rare:	Edem angioneurotic

În timpul tratamentului cu Enviage a apărut edemul angioneurotic. În studiile clinice controlate, edemul angioneurotic a apărut rar în timpul tratamentului cu Enviage, în procente comparabile cu tratamentul cu placebo sau hidroclorotiazidă. Au fost, de asemenea, raportate cazuri de edem angioneurotic în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață (cu frecvență necunoscută). În cazul apariției oricărui semn atribuit unei reacții alergice (în special dificultăți ale respirației sau deglutiției, sau umflarea feței, extremităților, ochilor, buzelor și/sau limbii) pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să informeze medicul (vezi pct. 4.4).

Rezultate ale analizelor de laborator

În studiile clinice controlate, modificări relevante din punct de vedere clinic ale parametrilor de laborator standard au fost mai puțin frecvent asociate cu administrarea de Enviage. În studiile clinice asupra pacienților hipertensivi, Enviage nu a avut efecte importante din punct de vedere clinic asupra valorii colesterolului total, valorii colesterolului lipoproteinic cu densitate mare (HDL-C), valorii à jeun de trigliceride, valorii à jeun de glucoză sau acidului uric.

Hemoglobina și hematocritul: S-au observat mici scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 0,05 mmol/l, respectiv, 0,16 procente de volum). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul datorită anemiei. Acest efect se observă, de asemenea, la alte substanțe care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, cum sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocații receptorilor de angiotensină.

Kaliemia: Creșterile kaliemiei au fost minore și rare la pacienții cu hipertensiune arterială esențială tratați în monoterapie cu Enviage (0,9% față de 0,6% în cazul placebo). Cu toate acestea, în cadrul unui studiu în care Enviage a fost utilizat în asociere cu un IECA la o populație cu diabet zaharat, creșterile kaliemiei au fost mai frecvente (5,5%). Prin urmare, similar oricărui medicament care acționează asupra SRA, monitorizarea de rutină a electroliților și funcției renale este indicată în rândul pacienților cu diabet zaharat, boală renală sau insuficiență cardiacă.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, s-au raportat disfuncție renală și cazuri de insuficiență renală acută la pacienții aflați în situație de risc (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Sunt disponibile date limitate privind supradozajul la om. Cea mai probabilă manifestare a supradozajului ar fi hipotensiunea arterială, asociată efectului antihipertensiv al aliskirenului. În cazul în care se produce hipotensiune arterială simptomatică, trebuie inițiat un tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai reninei, codul ATC: C09XA02

Aliskiren este un inhibitor direct potent și selectiv al reninei umane, non-peptidic, activ în administrare orală.

Prin inhibarea enzimei renină, aliskirenul inhibă SRA în momentul activării, blocând conversia angiotensinogenului în angiotensina I și reducând valorile angiotensinei I și angiotensinei II. În timp ce alte substanțe care inhibă SRA (IECA și blocați ai receptorilor de angiotensină II (BRA)) determină o creștere compensatorie a activității reninei plasmatice (ARP), tratamentul cu aliskiren reduce ARP la pacienții hipertensivi cu aproximativ 50 până la 80%. Reduceri similare s-au constatat când aliskiren a fost asociat cu alte medicamente antihipertensive. În prezent, nu se cunosc implicațiile clinice ale diferențelor în ceea ce privește efectul asupra ARP.

Hipertensiune arterială

La pacienții hipertensivi, administrarea de Enviage o dată pe zi în doze de 150 mg și 300 mg a asigurat reduceri dependente de doză ale tensiunii arteriale sistolice, precum și ale celei diastolice, care s-au menținut în întregul interval de dozare de 24 ore (menținând beneficiul în primele ore ale dimineții), cu un raport mediu valoare maximă – valoare minimă pentru răspunsul diastolic de până la 98% la doza de 300 mg. 85 până la 90% din efectul maxim de reducere a tensiunii arteriale s-a observat după 2 săptămâni. Efectul de scădere a tensiunii arteriale a fost susținut în cursul tratamentului pe termen lung și a fost independent de vârstă, sex, indicele masei corporale și etnie. Enviage a fost studiat la 1864 pacienți cu vârste de 65 ani sau peste și la 426 pacienți cu vârste de 75 ani sau peste.

Studiile privind monoterapia cu Enviage au demonstrat efecte de reducere a tensiunii arteriale comparabile cu alte clase de medicamente antihipertensive, inclusiv IECA și BRA. Comparativ cu un diuretic (hidroclorotiazidă - HCTZ), Enviage 300 mg a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 17,0/12,3 mmHg, față de 14,4/10,5 mmHg pentru HCTZ 25 mg după 12 săptămâni de tratament. La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat, monoterapia cu Enviage s-a dovedit sigură și eficientă.

Studiile privind tratamentul asociat sunt disponibile pentru Enviage adăugat la tratamentul cu diureticul, hidroclorotiazidă, IECA, ramipril, blocantul canalelor de calciu, amlodipină, antagonistul receptorilor angiotensinei, valsartan și beta-blocantul, atenolol. Aceste asocieri au fost bine tolerate. Enviage a indus un efect adițional de scădere a tensiunii arteriale, atunci când a fost adăugat la tratamentul cu hidroclorotiazidă și la cel cu ramipril. La pacienții care nu au avut un răspuns adecvat la blocantul canalelor de calciu, amlodipină 5 mg, adăugarea de Enviage 150 mg a avut un efect de reducere a tensiunii arteriale similar cu cel obținut prin creșterea dozei de amlodipină la 10 mg, dar a prezentat o incidență mai mică a edemului (aliskiren 150 mg/amlodipină 5 mg 2,1%, comparativ cu amlodipină 10 mg 11,2%). Enviage în asociere cu antagonistul receptorilor angiotensinei, valsartan, a demonstrat un efect antihipertensiv aditiv în studiul special conceput pentru a investiga efectul tratamentului asociat.

La pacienții hipertensivi obezi care nu au avut un răspuns adecvat la HCTZ 25 mg, tratamentul suplimentar cu Enviage 300 mg a asigurat o reducere adițională a tensiunii arteriale comparabilă cu tratamentul suplimentar cu irbesartan 300 mg sau amlodipină 10 mg. La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat, Enviage a asigurat reduceri suplimentare ale tensiunii arteriale atunci a fost adăugat la tratamentul cu ramipril, în timp ce asocierea de Enviage și ramipril a prezentat o incidență mai mică a tusei (1,8%), comparativ cu ramipril (4,7%).

Nu au existat manifestări de hipotensiune arterială în urma primei doze și niciun efect asupra pulsului, la pacienții tratați în studii clinice controlate. Mai puțin frecvent (0,1%) s-a observat hipotensiune arterială marcată la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații tratați cu Enviage în monoterapie. Hipotensiunea arterială a fost, de asemenea, mai puțin frecventă (< 1%) în timpul tratamentului asociat cu alte medicamente antihipertensive. La încetarea tratamentului, tensiunea arterială a revenit treptat la valorile inițiale într-o perioadă de câteva săptămâni, fără semne ale unui efect de rebound asupra tensiunii arteriale sau ARP.

Într-un studiu cu durată de 3 luni în care s-au înrolat 302 pacienți cu insuficiență cardiacă compensată ușoară, tuturor administrându-li-se terapia standard pentru insuficiență cardiacă compensată, asocierea Enviage 150 mg a fost bine tolerată. Concentrațiile peptidei natriuretice tip B au fost reduse cu 25% în brațul de tratament cu Enviage comparativ cu placebo. Totuși, semnificația clinică a acestei reduceri nu este cunoscută.

Într-un studiu cu durată de 6 luni în care s-au înrolat 599 pacienți cu hipertensiune arterială, diabet zaharat de tip 2 și nefropatie, tuturor administrându-li-se losartan 100 mg și tratament antihipertensiv de fond optimizat, asocierea Enviage 300 mg a determinat, comparativ cu placebo, o scădere de 20% a raportului urinar albumină-creatinină (RUAC), de exemplu de la 58 mg/mmol la 46 mg/mmol. Procentul de pacienți la care RUAC a fost redus cu cel puțin 50% de la valoarea inițială la valoarea obiectiv a fost de 24,7% și 12,5% pentru Enviage, respectiv, placebo. Relevanța clinică a reducerii RUAC nu a fost stabilită, în lipsa unui efect asupra tensiunii arteriale. Enviage nu a afectat concentrația serică a creatininei, dar s-a asociat cu o frecvență crescută (4,2% comparativ cu 1,9% pentru placebo) a concentrației serice a potasiului $\geq 6,0$ mmol/l, deși aceasta nu a fost statistic semnificativă.

În prezent, nu se cunosc efectele benefice ale Enviage asupra mortalității și morbidității cardiovasculare și afectării organului țintă.

Electrofiziologia cardiacă

Nu s-a raportat niciun efect asupra intervalului QT în studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo sau activ-controlate, utilizând electrocardiografie standard și Holter.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După absorbția orală, concentrațiile plasmatice maxime ale aliskirenului sunt atinse după 1-3 ore. Biodisponibilitatea absolută a aliskirenului este de aproximativ 2-3%. Mesele cu un conținut mare de lipide reduc C_{max} cu 85% și ASC cu 70%. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5-7 zile după administrarea o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât după doza inițială.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 135 litri, indicând faptul că aliskirenul se distribuie în mare măsură în spațiul extravascular. Proporția de legare de proteinele plasmatice a aliskirenului este moderată (47-51%) și independentă de concentrație.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire mediu este de aproximativ 40 ore (interval de 34-41 ore). Aliskirenul se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin fecale (78%). Aproximativ 1,4% din doza orală totală se metabolizează. Enzima responsabilă pentru această metabolizare este CYP3A4. După administrarea orală, aproximativ 0,6% din doză se regăsește în urină. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 9 l/h.

Liniaritate/non-liniaritate

Expunerea la aliskiren a crescut mai mult decât proporțional odată cu creșterea dozei. După administrarea unei singure doze cuprinsă în intervalul de la 75 la 600 mg, o creștere de 2 ori a dozei a condus la o creștere de ~2,3 și 2,6 ori a ASC, respectiv a C_{max} . La starea de echilibru non-liniaritatea poate fi mai pronunțată. Nu a fost identificat mecanismul responsabil pentru deviația de la liniaritate. Un mecanism posibil este saturarea transportorilor la locul de absorbție sau la nivelul căii de eliminare hepatobiliare.

Caracteristici la pacienți

Aliskirenul este un tratament antihipertensiv eficient administrat o dată pe zi pacienților adulți, indiferent de sex, vârstă, indicii masei corporale și etnie.

ASC este cu 50% mai mare la vârstnici (> 65 ani) decât la subiecții tineri. Sexul, greutatea corporală și etnia nu au influențe relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii aliskirenului.

Farmacocinetica aliskirenului a fost evaluată la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală. ASC și C_{max} relative ale aliskirenului la subiecții cu insuficiență renală au fost de 0,8 până la de 2 ori mai mari decât valorile observate la subiecții sănătoși în urma administrării unei doze unice și în starea de echilibru. Aceste modificări observate însă nu s-au corelat cu gravitatea insuficienței renale. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de Enviage la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă, cu toate că trebuie acționat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă.

Farmacocinetica aliskirenului nu a fost afectată semnificativ la pacienții cu boală hepatică ușoară până la severă. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de aliskiren la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Potențialul carcinogen a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani la șobolan și în cadrul unui studiu

de 6 luni la șoareci transgenici. Nu s-a detectat potențial carcinogen. Un adenom al colonului și un adenocarcinom al cecumului înregistrate la șobolani la doza de 1500 mg/kg și zi nu au fost statistic semnificative. Deși aliskirenul are potențial cunoscut de iritare, limitele de siguranță obținute la om la doza de 300 mg în cursul unui studiu la voluntari sănătoși au fost considerate adecvate la un nivel de 9-11 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din fecale, sau de 6 ori mai mare, pe baza concentrațiilor din mucoase, decât 250 mg/kg și zi în cadrul studiului de carcinogenitate la șobolan.

Aliskiren s-a dovedit lipsit de orice potențial mutagen în studiile de mutagenitate *in vitro* și *in vivo*. Testele au inclus analize *in vitro* ale celulelor bacteriene și de mamifere și evaluări *in vivo* la șobolan.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu aliskiren nu au indicat semne de toxicitate embriofetală sau teratogenitate la doze de până la 600 mg/kg și zi la șobolan sau de 100 mg/kg și zi la iepure. Fertilitatea, dezvoltarea prenatală și dezvoltarea postnatală nu au fost afectate la șobolan la doze de până la 250 mg/kg și zi. Dozele administrate la șobolan și iepure au condus la expuneri sistemice de 1 până la 4, respectiv, de 5 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (300 mg).

Studiile farmacologice de siguranță nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției nervoase centrale, respiratorii sau cardiovasculare. Observațiile din timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate la animale au fost în concordanță cu potențialul cunoscut de iritare locală și efectele farmacologice previzibile ale aliskirenului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Crospovidonă
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Povidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Hipromeloză
Macrogol
Talc
Oxid negru de fier (E 172)
Oxid roșu de fier (E 172)
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PA/Al/PVC

Cutii conținând 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 sau 280 comprimate.

Cutiile conținând 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) sau 280 (20x14) comprimate sunt ambalaje colective.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/406/011-020

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

22.08.2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA, IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, în forma prezentată în versiunea 8.0 inclusă în modulul 1.8.1 al Cererii de autorizare de punere pe piață, este implementat și funcțional înaintea și în timpul existenței medicamentului pe piață.

Planul de gestionare al riscurilor

DAPP se obligă să desfășoare studiile și activitățile suplimentare de farmacovigilență prezentate detaliat în Planul de farmacovigilență, stabilit în versiunea 30 Mai 2007 a Planului de gestionare a riscurilor (PGR) prezentat în Modulul 1.8.2 al Cererii de autorizare de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PGR convenite de CHMP.

Conform Directivei CHMP privind Sistemele de gestionare ale riscurilor pentru medicamentele de uz uman, trebuie depus un Plan actualizat de gestionare a riscurilor în același timp cu următorul Raport periodic actualizat privind siguranța (RPAS).

Suplimentar, un PGR actualizat trebuie depus

- Când sunt obținute noi informații care pot afecta Specificația actuală privind siguranța, Planul de farmacovigilență sau activitățile de reducere a riscurilor.
- În interval de 60 zile de la atingerea unui obiectiv important (farmacovigilență sau reducerea riscurilor).
- La cererea EMEA.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enviage 150 mg comprimate filmate
Aliskiren

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
56 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Enviage 150 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

BLISTER (CALENDAR)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enviage 150 mg comprimate filmate
Aliskiren

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enviage 150 mg comprimate filmate
Aliskiren

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate.
28 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 3 cutii, fiecare conținând 28 comprimate.
49 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 2 cutii, fiecare conținând 49 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Enviage 150 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enviage 150 mg comprimate filmate
Aliskiren

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 150 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

84 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 3 cutii, fiecare conținând 28 comprimate.
98 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 2 cutii, fiecare conținând 49 comprimate.
280 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Enviage 150 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enviage 300 mg comprimate filmate
Aliskiren

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNILE DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Enviage 300 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

BLISTER (CALENDAR)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enviage 300 mg comprimate filmate
Aliskiren

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enviage 300 mg comprimate filmate
Aliskiren

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate.
28 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 3 cutii, fiecare conținând 28 comprimate.
30 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 3 cutii, fiecare conținând 30 comprimate.
49 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 2 cutii, fiecare conținând 49 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Enviage 300 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enviage 300 mg comprimate filmate
Aliskiren

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține aliskiren 300 mg (sub formă de hemifumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

84 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 3 cutii, fiecare conținând 28 comprimate.
90 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 3 cutii, fiecare conținând 30 comprimate.
98 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 2 cutii, fiecare conținând 49 comprimate.
280 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Enviage 300 mg

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Enviage 150 mg comprimate filmate Aliskiren

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Enviage și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Enviage
3. Cum să utilizați Enviage
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Enviage
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ENVIAGE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Enviage aparține unei noi clase de medicamente numite inhibitori ai reninei. Enviage ajută la reducerea tensiunii arteriale mari. Inhibitorii reninei reduc cantitatea de angiotensină II pe care o poate produce organismul. Angiotensina II determină constricția vaselor sanguine, ceea ce duce la creșterea tensiunii arteriale. Reducerea cantității de angiotensină II permite relaxarea vaselor sanguine, ceea ce duce la scăderea tensiunii arteriale.

Tensiunea arterială mare sporește volumul de activitate al inimii și arterelor. Dacă această situație continuă o perioadă îndelungată de timp, poate afecta vasele sanguine de la nivelul creierului, inimii și rinichilor și poate conduce la atac cerebral, insuficiență cardiacă, atac de cord sau insuficiență renală. Reducerea tensiunii arteriale la un nivel normal reduce riscul de a dezvolta aceste afecțiuni.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI ENVIAGE

Nu utilizați Enviage

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la aliskiren sau la oricare dintre celelalte componente ale Enviage. Dacă credeți că este posibil să fiți alergic, cereți sfatul medicului dumneavoastră.
- dacă ați prezentat deja edem angioneurotic (dificultăți de respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii) la administrarea de aliskiren.
- în timpul ultimelor 6 luni de sarcină sau dacă alăptați, vezi punctul Sarcina și alăptarea.
- dacă utilizați ciclosporina (un medicament utilizat în transplant pentru a preveni respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu poliartrita reumatoidă sau dermatita atopică) sau verapamilul (un medicament utilizat pentru a scădea tensiunea arterială, pentru a corecta ritmul cardiac sau pentru a trata angina pectorală) sau chinidina (un medicament utilizat pentru a corecta ritmul cardiac).

Aveți grijă deosebită când utilizați Enviage

- dacă utilizați un diuretic (un tip de medicament numit și „comprimat pentru eliminarea apei” care crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră).
- dacă suferiți de insuficiență renală.
- dacă prezentați edem angioneurotic (dificultăți de respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii).

Dacă oricare din aceste cazuri este valabil pentru dumneavoastră, informați-vă medicul înainte de a utiliza Enviage.

Nu este recomandată utilizarea Enviage la copii și adolescenți.

Nu există recomandări specifice privind doza pentru pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Este posibil ca medicul să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție dacă utilizați unul din următoarele medicamente:

- medicamente care cresc cantitatea de potasiu din sângele dumneavoastră. Acestea includ diuretice care economisesc potasiu, suplimente cu potasiu.
- furosemid, un medicament care aparține tipului cunoscut sub numele de diuretice, sau „comprimate pentru eliminarea apei”, care este utilizat pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră.
- ketoconazol, un medicament utilizat în tratamentul infecțiilor micotice.
- anumite tipuri de medicamente pentru combaterea durerii numite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Utilizarea Enviage cu alimente și băuturi

Trebuie să administrați Enviage cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să utilizați Enviage împreună cu suc de grepfrut.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați Enviage dacă sunteți gravidă. Este important să discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă credeți că este posibil să fi rămas gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Nu alăptați dacă utilizați Enviage.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Puteți avea o senzație de amețală și acest lucru vă poate afecta capacitatea de a vă concentra. Înainte de a conduce un vehicul, folosi utilaje sau efectua alte activități care necesită concentrare, trebuie să vă asigurați că știți cum reacționați la efectele Enviage.

3 CUM SĂ UTILIZAȚI ENVIAGE

Utilizați întotdeauna Enviage exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adesea, persoanele cu tensiune arterială mare nu observă niciun semn al acestei probleme. Mulți se simt absolut normal. Este foarte important să luați acest medicament exact așa cum vă spune medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate și a reduce riscul reacțiilor adverse. Prezentați-vă la vizitele medicale chiar dacă vă simțiți bine.

Doza inițială uzuală este de un comprimat de 150 mg o dată pe zi.

În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mare, de un comprimat de 300 mg o dată pe zi. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie Enviage împreună cu alte medicamente utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Mod de administrare

Este recomandabil să luați comprimatele cu puțină apă. Trebuie să administrați Enviage cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să utilizați Enviage împreună cu suc de grepfrut.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Enviage

Dacă ați luat accidental prea multe comprimate de Enviage, contactați imediat un medic. Puteți necesita îngrijire medicală.

Dacă uitați să utilizați Enviage

Dacă uitați să luați o doză de Enviage, luați-o imediat ce vă amintiți și luați apoi doza următoare la ora obișnuită. Cu toate acestea, dacă se apropie ora la care luați doza următoare, trebuie să luați pur și simplu comprimatul următor la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Enviage poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvente (afectează mai puțin de 1 pacient din 10 pacienți): Diaree.

Mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 pacient din 100 pacienți): Erupții cutanate.

Rare (afectează mai puțin de 1 din 1000 pacienți): Edem angioneurotic (dificultăți de respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): Probleme renale.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ENVIAGE

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Enviage după data de expirare înscrisă pe cutie și blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Enviage

- Substanța activă este aliskiren (sub formă de hemifumarat) 150 mg.
- Celelalte componente sunt cros повідonă, hipromeloză, stearat de magneziu, macrogol, celuloză microcristalină, повідонă, dioxid de siliciu coloidal anhidru, talc, dioxid de titan (E 171), oxid negru de fer (E 172), oxid roșu de fer (E 172).

Cum arată Enviage și conținutul ambalajului

Enviage 150 mg comprimate filmate sunt comprimate rotunde, biconvexe, de culoare roz deschis, inscripționate cu „IL” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă.

Enviage este disponibil în ambalaje care conțin 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 sau 280 comprimate. Cutiile conținând 84 (3x28), 98 (2x49) sau 280 (20x14) comprimate sunt ambalaje colective. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost aprobat în

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Enviage 300 mg comprimate filmate Aliskiren

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Enviage și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Enviage
3. Cum să utilizați Enviage
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Enviage
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ENVIAGE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Enviage aparține unei noi clase de medicamente numite inhibitori ai reninei. Enviage ajută la reducerea tensiunii arteriale mari. Inhibitorii reninei reduc cantitatea de angiotensină II pe care o poate produce organismul. Angiotensina II determină constricția vaselor sanguine, ceea ce duce la creșterea tensiunii arteriale. Reducerea cantității de angiotensină II permite relaxarea vaselor sanguine, ceea ce duce la scăderea tensiunii arteriale.

Tensiunea arterială mare sporește volumul de activitate al inimii și arterelor. Dacă această situație continuă o perioadă îndelungată de timp, poate afecta vasele sanguine de la nivelul creierului, inimii și rinichilor și poate conduce la atac cerebral, insuficiență cardiacă, atac de cord sau insuficiență renală. Reducerea tensiunii arteriale la un nivel normal reduce riscul de a dezvolta aceste afecțiuni.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI ENVIAGE

Nu utilizați Enviage

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la aliskiren sau la oricare dintre celelalte componente ale Enviage. Dacă credeți că este posibil să fiți alergic, cereți sfatul medicului dumneavoastră.
- dacă ați prezentat deja edem angioneurotic (dificultăți de respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii) la administrarea de aliskiren.
- în timpul ultimelor 6 luni de sarcină sau dacă alăptați, vezi punctul Sarcina și alăptarea.
- dacă utilizați ciclosporina (un medicament utilizat în transplant pentru a preveni respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu poliartrita reumatoidă sau dermatita atopică) sau verapamilul (un medicament utilizat pentru a scădea tensiunea arterială, pentru a corecta ritmul cardiac sau pentru a trata angina pectorală) sau chinidina (un medicament utilizat pentru a corecta ritmul cardiac).

Aveți grijă deosebită când utilizați Enviage

- dacă utilizați un diuretic (un tip de medicament numit și „comprimat pentru eliminarea apei” care crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră).
- dacă suferiți de insuficiență renală.
- dacă prezentați edem angioneurotic (dificultăți de respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii).

Dacă oricare din aceste cazuri este valabil pentru dumneavoastră, informați-vă medicul înainte de a utiliza Enviage.

Nu este recomandată utilizarea Enviage la copii și adolescenți.

Nu există recomandări specifice privind doza pentru pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Este posibil ca medicul să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție dacă utilizați unul din următoarele medicamente:

- medicamente care cresc cantitatea de potasiu din sângele dumneavoastră. Acestea includ diuretice care economisesc potasiu, suplimente cu potasiu.
- furosemid, un medicament care aparține tipului cunoscut sub numele de diuretice, sau „comprimate pentru eliminarea apei”, care este utilizat pentru a crește cantitatea de urină pe care o produce organismul dumneavoastră.
- ketoconazol, un medicament utilizat în tratamentul infecțiilor micotice.
- anumite tipuri de medicamente pentru combaterea durerii numite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Utilizarea Enviage cu alimente și băuturi

Trebuie să administrați Enviage cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să utilizați Enviage împreună cu suc de grepfrut.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați Enviage dacă sunteți gravidă. Este important să discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă credeți că este posibil să fi rămas gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Nu alăptați dacă utilizați Enviage.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Puteți avea o senzație de amețală și acest lucru vă poate afecta capacitatea de a vă concentra. Înainte de a conduce un vehicul, folosi utilaje sau efectua alte activități care necesită concentrare, trebuie să vă asigurați că știți cum reacționați la efectele Enviage.

3 CUM SĂ UTILIZAȚI ENVIAGE

Utilizați întotdeauna Enviage exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adesea, persoanele cu tensiune arterială mare nu observă niciun semn al acestei probleme. Mulți se simt absolut normal. Este foarte important să luați acest medicament exact așa cum vă spune medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate și a reduce riscul reacțiilor adverse. Prezentați-vă la vizitele medicale chiar dacă vă simțiți bine.

Doza inițială uzuală este de un comprimat de 150 mg o dată pe zi.

În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mare, de un comprimat de 300 mg o dată pe zi. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie Enviage împreună cu alte medicamente utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Mod de administrare

Este recomandabil să luați comprimatele cu puțină apă. Trebuie să administrați Enviage cu o masă ușoară, o dată pe zi, preferabil în același moment al zilei, în fiecare zi. Nu trebuie să utilizați Enviage împreună cu suc de grepfrut.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Enviage

Dacă ați luat accidental prea multe comprimate de Enviage, contactați imediat un medic. Puteți necesita îngrijire medicală.

Dacă uitați să utilizați Enviage

Dacă uitați să luați o doză de Enviage, luați-o imediat ce vă amintiți și luați apoi doza următoare la ora obișnuită. Cu toate acestea, dacă se apropie ora la care luați doza următoare, trebuie să luați pur și simplu comprimatul următor la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Enviage poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvente (afectează mai puțin de 1 pacient din 10 pacienți): Diaree.

Mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 pacient din 100 pacienți): Erupții cutanate.

Rare (afectează mai puțin de 1 din 1000 pacienți): Edem angioneurotic (dificultăți de respirație sau înghițire sau umflare a feței, mâinilor și picioarelor, ochilor, buzelor și/sau limbii).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): Probleme renale.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ENVIAGE

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Enviage după data de expirare înscrisă pe cutie și blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Enviage

- Substanța activă este aliskiren (sub formă de hemifumarat) 300 mg.
- Celelalte componente sunt cros повідonă, hipromeloză, stearat de magneziu, macrogol, celuloză microcristalină, повідonă, dioxid de siliciu coloidal anhidru, talc, dioxid de titan (E 171), oxid negru de fer (E 172), oxid roșu de fer (E 172).

Cum arată Enviage și conținutul ambalajului

Enviage 300 mg comprimate filmate sunt comprimate ovale, biconvexe, de culoare roșu deschis, inscripționate cu „IU” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă.

Enviage este disponibil în ambalaje care conțin 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 sau 280 comprimate. Cutiile conținând 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) sau 280 (20x14) comprimate sunt ambalaje colective. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost aprobat în

Produsul medicinal nu mai este autorizat