

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Enviage 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bikonveksna okrogla tableta svetlo roza barve, z vtisnjeno oznako 'IL' na eni strani in 'NVR' na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek zdravila Enviage je 150 mg enkrat dnevno. Pri bolnikih, katerih krvni tlak ni urejen v zadostni meri, je mogoče odmerek zvišati na 300 mg enkrat dnevno.

Antihipertenzivni učinek se v precejšnji meri izrazi v dveh tednih (85 - 90 %) po začetku zdravljenja z odmerkom 150 mg enkrat dnevno.

Enviage se lahko jemlje samostojno ali v kombinaciji z drugimi učinkovinami za zniževanje krvnega tlaka (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Enviage je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Enviage se ne sme jemati skupaj z grenivkinim sokom.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do hudo okvaro ledvic ni potrebno prilagajati začetnega odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago do hudo okvaro jeter ni potrebno prilagajati začetnega odmerka (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Starejšim bolnikom ni potrebno prilagajati začetnega odmerka.

Pediatrični bolniki (mlajši od 18 let)

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Enviage pri otrocih in mladostnikih pod 18 let ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Anamneza angioedema zaradi aliskirena.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Sočasna uporaba aliskirena in ciklosporina, ki je zelo močan zaviralec P-gp, oziroma drugih močnih zaviralcev P-gp (kinidina, verapamila) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki prejemajo druga zdravila, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin (RAS), in/ali pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic in/ali s sladkorno boleznijo je v času zdravljenja z aliskirenom zvečano tveganje za hiperkaliemijo.

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih z resnim kongestivnim srčnim popuščanjem (funkcijskih razredov III-IV po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (New York Heart Association [NYHA])).

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Enviage prekiniti.

Angioedem

Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, opisovali angioedem. Če pride do angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Enviage takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljeni. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

Pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo (na primer pri tistih, ki prejemajo velike odmerke diuretikov) lahko po uvedbi zdravljenja z zdravilom Enviage pride do simptomatske hipotenzije. Pomanjkanje natrija in/ali hipovolemijo je treba odpraviti pred aplikacijo zdravila Enviage ali pa je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom.

Okvara ledvic

V kliničnih študijah zdravila Enviage niso raziskovali pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatinin v serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oziroma $1,70 \text{ mg/dl}$ pri ženskah in $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oziroma $2,00 \text{ mg/dl}$ pri moških in/ali ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $< 30 \text{ ml/min}$), pri bolnikih, ki so se že zdravili z dializo, pri bolnikih z nefrotskim sindromom ali z renovaskularno hipertenzijo. Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti zdravila Enviage pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic, je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, je potreba previdnost pri uporabi aliskirena pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezni srca, jeter ali ledvic. Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi zdravila Enviage ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pa tako kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem

renin-angiotenzin, pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

Zmerni zaviralci P-gp

Sočasna uporaba 300 mg aliskirena in 200 mg ketokonazola je povzročila 76 % zvečanje AUC aliskirena v plazmi, vendar je od zaviralcev P-gp, kot je ketokonazol, mogoče pričakovati, da bodo zvišali koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Zato je pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci P-gp, kot je ketokonazol, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Za zdravilo Enviage ni znano nobeno klinično pomembno medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki se pogosto uporabljajo za zdravljenje hipertenzije ali sladkorne bolezni.

Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat, ramipril in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih interakcij.

Ob sočasni uporabi aliskirena z valsartanom ($\downarrow$ 28 %), metforminom ($\downarrow$ 28 %), amlodipinom ($\uparrow$ 29 %) ali s cimetidinom ($\uparrow$ 19 %) sta se $C_{\max}$ ali AUC zdravila Enviage spremenila za 20 % do 30 %. Zaradi sočasne uporabe z atorvastatinom sta se AUC in $C_{\max}$ zdravila Enviage v stanju dinamičnega ravnovesja zvišala za 50 %. Sočasna uporaba zdravila Enviage ni pomembno vplivala na farmakokinetične lastnosti atorvastatina, valsartana, metformina in amlodipina. Iz tega razloga pri sočasni uporabi ni treba prilagajati odmerkov zdravila Enviage oziroma navedenih zdravil.

Zdravilo Enviage lahko nekoliko zmanjša biološko uporabnost digoksina.

Predhodni podatki nakazujejo, da irbesartan lahko zmanjša AUC in $C_{\max}$ zdravila Enviage.

Na poskusnih živalih se je pokazalo, da je P-gp glavna determinanta biološke uporabnosti zdravila Enviage. Zato lahko induktorji P-gp (šentjanževka, rifampin) zmanjšajo biološko uporabnost zdravila Enviage.

Medsebojno delovanje s CYP450

Aliskiren ne zavira izoencimov CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi aliskiren vplival na sistemsko izpostavljenost snovem, ki zavirajo ali inducirajo te encime oziroma so njihovi substrati. Aliskiren se v zelo majhni meri presnavlja z encimi s citokromom P450. Zato ni pričakovati interakcij zaradi zaviranja ali indukcije izoencimov CYP450. Vendar zaviralci CYP3A4 pogosto vplivajo tudi na P-gp. Zato je mogoče pričakovati povečano izpostavljenost aliskirenu v času sočasne uporabe tistih zaviralcev CYP3A4, ki zavirajo tudi P-gp (glejte spodaj Medsebojno delovanje s P-glikoproteinom).

Medsebojno delovanje s P-glikoproteinom

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem. Zato bi lahko induktorji P-gp (šentjanževka, rifampicin) zmanjšali biološko uporabnost zdravila Enviage. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp tudi uravnava privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerje koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp

Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in $C_{\max}$ aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %.

Zmerni zaviralci P-gp

Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) in aliskirena (300 mg) je povzročila 80 % zvečanje koncentracij aliskirena v plazmi (AUC in C_{max}). Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v prisotnosti ketokonazola se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Vendar pa je od zaviralcev P-gp mogoče pričakovati, da bodo zvišali koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (itrakonazolom, klaritomicinom, telitromicinom, eritromicinom, amiodaronom).

Močni zaviralci P-gp

V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša C_{max} aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat, AUC pa približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri večjih odmerkih aliskirena. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev P-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Furosemid

Pri sočasni uporabi aliskirena s furosemidom se je AUC furosemida znižala za 28 %, C_{max} furosemida pa za 49 %. Zato je pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom priporočljivo spremljanje učinkov, da ne bi uporabljali premajhnih odmerkov v stanjih volumnske preobremenitve.

Nesteroidna protivnetna zdravila

Tako kot druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Sočasna uporaba aliskirena z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi aliskirena z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

Kalij in diuretiki, ki varčujejo s kalijem

Na podlagi izkušenj pri uporabi drugih snovi, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem ali drugih snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparina), povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba teh zdravil neizogibna, je priporočena previdnost.

Grenivkin sok

Zaradi pomanjkanja podatkov medsebojnega delovanja med grenivkinim sokom in aliskirenem ni mogoče izključiti. Grenivkinega soka se ne sme jemati skupaj z zdravilom Enviage.

Varfarin

Učinkov zdravila Enviage na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

Uživanje hrane

Pokazalo se je, da obroki z veliko vsebnostjo maščob bistveno zmanjšajo absorpcijo zdravila Enviage.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Zdravilo Enviage ni bilo teratogeno pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na sistem renin-angiotenzin, so povezane s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Tako kot velja za katerokoli drugo zdravilo, ki deluje neposredno na sistem renin-angiotenzin, tudi zdravila Enviage ne smete uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti oziroma pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, poleg tega je kontraindiciran v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Zdravstveni delavci, ki predpisujejo katerokoli učinkovino, ki deluje na sistem renin-angiotenzin, morajo ženskam v rodni

dobi razložiti možna tveganja uporabe teh učinkovin med nosečnostjo. V primeru, da se med zdravljenjem z zdravilom Enviage izkaže, da je ženska noseča, je treba zdravljenje v skladu s tem prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se aliskiren izloča v materino mleko pri človeku. Zdravilo Enviage se je izločalo v mleko doječih podgan. Iz tega razloga uporaba zdravila Enviage ni priporočena za matere, ki dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa je treba upoštevati, da med jemanjem antihipertenzivnih zdravil, lahko občasno pride do omotičnosti in preutrujenosti. Vpliv zdravila Enviage na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji je zanemarljiv.

4.8 Neželeni učinki

Varnost zdravila Enviage so ocenjevali pri več kot 7.800 bolnikih, med drugim pri več kot 2.300 bolnikih, ki so bili zdravljeni več kot 6 mesecev, in pri več kot 1.200 bolnikih, ki so bili zdravljeni več kot 1 leto. Incidenca neželenih učinkov ni kazala nobene povezanosti s spolom, starostjo, indeksom telesne mase ter z rasno ali etnično pripadnostjo. Pri zdravljenju z zdravilom Enviage je bila pri odmerkih do 300 mg incidenca vseh neželenih učinkov skupaj podobna kot pri placebo. Neželeni učinki so bili na splošno blagi in prehodnega značaja. Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje le redko potrebno prekiniti. Najpogostejši neželeni učinek zdravila je driska.

Incidenca kašlja je bila podobna pri bolnikih, ki so prejeli placebo (0,6 %), in pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Enviage (0,9 %).

Neželeni učinki (preglednica 1) so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1

Bolezni prebavil	
pogosti:	driska
Bolezni kože in podkožja	
občasni:	izpuščaj
redki:	angioedem

Pri zdravljenju z zdravilom Enviage je prišlo do angioedema. V kontroliranih kliničnih preskušanjih je med zdravljenjem z zdravilom Enviage redko prišlo do angioedema in sicer s pogostnostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebom ali s hidroklorotiazidom. Primere angioedema so opisovali tudi na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg (pogostnost neznana). V primeru znakov, ki bi nakazovali alergično reakcijo (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Laboratorijski izvidi

V kontroliranih kliničnih študijah je bila uporaba zdravila Enviage občasno povezana s klinično pomembnimi spremembami standardnih laboratorijskih parametrov. V kliničnih študijah s hipertenzivnimi bolniki zdravilo Enviage ni klinično pomembno vplivalo na vrednosti celokupnega holesterola, holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL holesterola), trigliceridov na tešče, glukoze na tešče in sečne kisline.

Hemoglobin in hematokrit: Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumnskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih učinkovinah, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) in zaviralci angiotenzinskih receptorjev.

Kalij v serumu: Pri bolnikih z esencialno hipertenzijo, zdravljenih samo z zdravilom Enviage, je redko in v majhni meri prišlo do zvišanja vrednosti kalija v serumu (0,9 % v primerjavi z 0,6 % pri placebo). Vendar pa je v eni študiji, v kateri so zdravilo Enviage uporabljali v kombinaciji z zaviralci angiotenzinske konvertaze pri sladkornih bolnikih, pogosteje prihajalo do zvišanja vrednosti kalija v serumu (5,5 %). Zato je pri bolnikih s sladkorno boleznijo, z ledvično boleznijo ali s popuščanjem srca indicirano rutinsko spremljanje vrednosti elektrolitov in delovanja ledvic, tako kot pri vsaki učinkovini, ki deluje na sistem renin-angiotenzin.

Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično disfunkcijo in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo le malo podatkov. Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja bi bila glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija. Če pride do simptomatske hipotenzije, je potrebno uvesti podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralec renina, oznaka ATC: C09XA02

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden močan in selektiven neposreden zaviralec človeškega renina.

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje sistema renin-angiotenzin na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi učinkovinami, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin (zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje delovanja renina v plazmi, pa zdravljenje z aliskirenom zniža delovanje renina v plazmi pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen drugega učinka na delovanje renina v plazmi zaenkrat ni znan.

Hipertenzija

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju zdravila Enviage 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah). Pri odmerku 300 mg je bilo povprečno razmerje med najvišjimi in najnižjimi vrednostmi fluktuacije pri odzivu diastoličnega tlaka do 98 %. Po dveh tednih so opažali izraženost 85 do 90 % največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Zdravilo Enviage so proučevali pri 1.864 bolnikih, starih 65 let ali več, in pri 426 bolnikih, starih 75 let ali več.

Rezultati študij zdravila Enviage v monoterapiji so pokazali učinke zniževanja krvnega tlaka, ki so primerljivi z učinki drugih skupin antihipertenzivnih zdravil, vključno z zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzina II. V primerjavi z diuretikom hidroklorotiazidom je Enviage po 12 tednih zdravljenja v odmerku 300 mg znižal sistolični/diastolični krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg,

hidroklorotiazid v odmerku 25 mg pa za 14,4/10,5 mmHg. Pri sladkornih bolnikih s hipertenzijo je bila monoterapija z zdravilom Enviage varna in učinkovita.

Izvajali so študije kombiniranega zdravljenja z dodajanjem zdravila Enviage diuretikum hidroklorotiazidu, zaviralcu angiotenzinske konvertaze ramiprilu, zaviralcu kalcijevih kanalčkov amlodipinu, antagonistu angiotenzina II valsartanu in zaviralcu adrenergičnih receptorjev beta atenololu. Bolniki so navedene kombinacije zdravil dobro prenašali. Če so zdravilo Enviage dodali hidroklorotiazidu in ramiprilu, je povzročilo aditiven učinek zniževanja krvnega tlaka. Pri bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje z zaviralcem kalcijevih kanalčkov amlodipinom v odmerku 5 mg, je dodatek zdravila Enviage v odmerku 150 mg povzročil učinek zniževanja krvnega tlaka, ki je bil podoben, kot če bi zvišali odmerek amlodipina na 10 mg, vendar je bila incidenca edemov pri tem nižja (aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg: 2,1 %; v primerjavi z amlodipinom 10 mg: 11,2 %). Zdravilo Enviage je v kombinaciji z antagonistom angiotenzina II valsartanom izrazilo aditiven učinek zniževanja krvnega tlaka v študiji, ki je bila načrtovana posebej za raziskovanje učinka kombinacije zdravil.

Pri debelih bolnikih s hipertenzijo, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje s hidroklorotiazidom 25 mg, je dodatek zdravila Enviage 300 mg povzročil dodatno znižanje krvnega tlaka, ki je bilo primerljivo z dodatkom irbesartana 300 mg ali amlodipina 10 mg. Pri sladkornih bolnikih s hipertenzijo je dodatek zdravila Enviage k zdravljenju z ramiprilom povzročil dodatno znižanje krvnega tlaka, incidenca kašlja pa je bila ob kombinaciji zdravila Enviage in ramiprila nižja (1,8 %) kot pri zdravljenju samo z ramiprilom (4,7 %).

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, ki so se zdravili samo z zdravilom Enviage, so občasno (pri 0,1 %) opazili pretirano hipotenzijo. Hipotenzijo so občasno (pri manj kot 1 %) opazili tudi med zdravljenjem v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščne vrednosti, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede delovanja renina v plazmi.

V 3-mesečni študiji, ki je vključevala 302 bolnika z blagim, stabilnim srčnim popuščanjem, od katerih so vsi prejeli standardno terapijo pri stabilnem srčnem popuščanju, so bolniki dodajanje zdravila Enviage v odmerku 150 mg dobro prenašali. Koncentracije možganskega natriuretičnega peptida (BNP - B-type natriuretic peptide) so bile v skupini z zdravilom Enviage nižje za 25 % v primerjavi s skupino s placebom, vendar klinični pomen tega znižanja ni znan.

V 6-mesečni študiji, ki je vključevala 599 bolnikov s hipertenzijo, sladkorno boleznijo tipa 2 in nefropatijo, so vsi bolniki prejeli 100 mg losartana in optimizirano antihipertenzivno osnovno zdravljenje. Dodajanje zdravila Enviage v odmerku 300 mg je v primerjavi s placebom povzročilo 20-odstotno zmanjšanje razmerja med koncentracijo albumina in kreatinina v urinu (UACR - urinary albumin:creatinine ratio), to je od 58 mg/mmol na 46 mg/mmol. Delež bolnikov, ki so imeli UACR zmanjšano za vsaj 50 % od izhodiščne vrednosti, je bil pri zdravilu Enviage 24,7 %, pri placebo pa 12,5 %. Kliničnega pomena zmanjšanja UACR niso ugotovili glede na to, da ne vpliva na krvni tlak. Zdravilo Enviage ni vplivalo na koncentracijo kreatinina v serumu, povezano pa je bilo z večjo pogostnostjo (4,2 % v primerjavi z 1,9 % pri placebo) koncentracije kalija v serumu $\geq 6,0$ mmol/l, čeprav razlika ni bila statistično značilna.

Ugodni vplivi zdravila Enviage na umrljivost, kardiovaskularno obolevnost in prizadetost tarčnih organov trenutno niso znani.

Elektrofiziologija srca

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom in aktivno kontrolirani študiji, v kateri so uporabljali standardno in Holter elektrokardiografijo, niso opazili učinka na QT interval.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1 - 3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2 - 3 %. obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo C_{max} za 85 % in AUC za 70 %. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47 - 51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

Presnova in izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34 - 41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (78 %). Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4. Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost aliskirenu ni naraščala sorazmerno z višanjem odmerka, ampak hitreje. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje C_{max} . V stanju dinamičnega ravnovesja je nelinearnost lahko bolj izrazita. Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od linearnosti, še niso pojasnili. Možen mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

Posebne skupine bolnikov

Aliskiren predstavlja učinkovito antihipertenzivno zdravljenje za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

AUC je pri starejših (> 65 let) 50 % večja kot pri mladih osebah. Spol, telesna masa in etnična pripadnost nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena.

Farmakokinetične lastnosti aliskirena so ocenjevali pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience. Relativne AUC in C_{max} aliskirena pri bolnikih z okvaro ledvic so se gibale med 0,8 do 2-kratnimi vrednostmi zdravih oseb po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja. Te spremembe, ki so jih opazili, pa niso bile sorazmerne s stopnjo okvare ledvic. Pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic ni treba prilagajati začetnega odmerjanja zdravila Enviage, vendar je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic potrebna previdnost.

Pri bolnikih z blago do hudo boleznijo jeter ni prišlo do pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena. Zato pri bolnikih z blago do hudo okvaro jeter ni treba prilagajati začetnega odmerka aliskirena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karcinogeni potencial so ocenjevali v 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših: karcinogenega potenciala niso zasledili. Pri podganah je pri odmerku 1.500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno. Čeprav je znano, da aliskiren lahko povzroča draženje, so v študiji z zdravimi prostovoljci, ki so prejeli odmerke 300 mg, ugotovili, da obsega okvir še varnih odmerkov 9 do 11-kratne vrednosti glede na koncentracije v blatu oziroma 6-kratne vrednosti glede na koncentracije v sluznici v primerjavi z odmerkom 250 mg/kg/dan v študiji karcinogenosti na podganah.

Aliskiren ni izražal mutagenega potenciala niti v študijah mutagenosti *in vitro* niti *in vivo*. Pri tem so izvajali tako *in vitro* teste z bakterijskimi in sesalskimi celicami, kot tudi ocenjevanje podgan *in vivo*.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja z aliskirenom niso zasledili znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti pri odmerkih do 600 mg/kg/dan pri podganah oziroma 100 mg/kg/dan pri kuncih. Odmerki do 250 mg/kg/dan pri podganah niso vplivali na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej. Odmerjanje pri podganah in kuncih je povzročilo sistemsko izpostavljenost zdravilu, ki je bila pri podganah 1 do 4-krat večja, pri kuncih pa 5-krat večja kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka (300 mg).

Farmakološke študije varnosti niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponovljenih odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo draženja ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

krospovidon
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
povidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
hipromeloza
makrogol
smukec
črni železov oksid (E 172)
rdeči železov oksid (E 172)
titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PA/Alu/PVC pretisni omoti

Pakiranja vsebujejo po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ali 280 tablet.

Pakiranja, ki vsebujejo po 84 (3x28), 98 (2x49) ali 280 (20x14) tablet, so skupna pakiranja.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/406/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

22.08.2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Enviage 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bikonveksna ovalna tableta svetlo rdeče barve, z vtisnjeno oznako 'IU' na eni strani in 'NVR' na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek zdravila Enviage je 150 mg enkrat dnevno. Pri bolnikih, katerih krvni tlak ni urejen v zadostni meri, je mogoče odmerek zvišati na 300 mg enkrat dnevno.

Antihipertenzivni učinek se v precejšnji meri izrazi v dveh tednih (85 - 90 %) po začetku zdravljenja z odmerkom 150 mg enkrat dnevno.

Enviage se lahko jemlje samostojno ali v kombinaciji z drugimi učinkovinami za zniževanje krvnega tlaka (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Enviage je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Enviage se ne sme jemati skupaj z grenivkinim sokom.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do hudo okvaro ledvic ni potrebno prilagajati začetnega odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago do hudo okvaro jeter ni potrebno prilagajati začetnega odmerka (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Starejšim bolnikom ni potrebno prilagajati začetnega odmerka.

Pediatrični bolniki (mlajši od 18 let)

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Enviage pri otrocih in mladostnikih pod 18 let ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Anamneza angioedema zaradi aliskirena.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Sočasna uporaba aliskirena in ciklosporina, ki je zelo močan zaviralec P-gp, oziroma drugih močnih zaviralcev P-gp (kinidina, verapamila) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki prejemajo druga zdravila, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin (RAS), in/ali pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic in/ali s sladkorno boleznijo je v času zdravljenja z aliskirenom zvečano tveganje za hiperkaliemijo.

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih z resnim kongestivnim srčnim popuščanjem (funkcijskih razredov III-IV po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (New York Heart Association [NYHA])).

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Enviage prekiniti.

Angioedem

Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, opisovali angioedem. Če pride do angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Enviage takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljeni. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

Pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo (na primer pri tistih, ki prejemajo velike odmerke diuretikov) lahko po uvedbi zdravljenja z zdravilom Enviage pride do simptomatske hipotenzije. Pomanjkanje natrija in/ali hipovolemijo je treba odpraviti pred aplikacijo zdravila Enviage ali pa je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom.

Okvara ledvic

V kliničnih študijah zdravila Enviage niso raziskovali pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatinin v serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oziroma $1,70 \text{ mg/dl}$ pri ženskah in $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oziroma $2,00 \text{ mg/dl}$ pri moških in/ali ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $< 30 \text{ ml/min}$), pri bolnikih, ki so se že zdravili z dializo, pri bolnikih z nefrotskim sindromom ali z renovaskularno hipertenzijo. Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti zdravila Enviage pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic, je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, je potreba previdnost pri uporabi aliskirena pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezni srca, jeter ali ledvic. Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi zdravila Enviage ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pa tako kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na sistem

renin-angiotenzin, pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

Zmerni zaviralci P-gp

Sočasna uporaba 300 mg aliskirena in 200 mg ketokonazola je povzročila 76 % zvečanje AUC aliskirena v plazmi, vendar je od zaviralcev P-gp, kot je ketokonazol, mogoče pričakovati, da bodo zvišali koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Zato je pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci P-gp, kot je ketokonazol, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Za zdravilo Enviage ni znano nobeno klinično pomembno medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki se pogosto uporabljajo za zdravljenje hipertenzije ali sladkorne bolezni.

Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat, ramipril in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih interakcij.

Ob sočasni uporabi aliskirena z valsartanom ($\downarrow$ 28 %), metforminom ($\downarrow$ 28 %), amlodipinom ($\uparrow$ 29 %) ali s cimetidinom ($\uparrow$ 19 %) sta se $C_{\max}$ ali AUC zdravila Enviage spremenila za 20 % do 30 %. Zaradi sočasne uporabe z atorvastatinom sta se AUC in $C_{\max}$ zdravila Enviage v stanju dinamičnega ravnovesja zvišala za 50 %. Sočasna uporaba zdravila Enviage ni pomembno vplivala na farmakokinetične lastnosti atorvastatina, valsartana, metformina in amlodipina. Iz tega razloga pri sočasni uporabi ni treba prilagajati odmerkov zdravila Enviage oziroma navedenih zdravil.

Zdravilo Enviage lahko nekoliko zmanjša biološko uporabnost digoksina.

Predhodni podatki nakazujejo, da irbesartan lahko zmanjša AUC in $C_{\max}$ zdravila Enviage.

Na poskusnih živalih se je pokazalo, da je P-gp glavna determinanta biološke uporabnosti zdravila Enviage. Zato lahko induktorji P-gp (šentjanževka, rifampin) zmanjšajo biološko uporabnost zdravila Enviage.

Medsebojno delovanje s CYP450

Aliskiren ne zavira izoencimov CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi aliskiren vplival na sistemsko izpostavljenost snovem, ki zavirajo ali inducirajo te encime oziroma so njihovi substrati. Aliskiren se v zelo majhni meri presnavlja z encimi s citokromom P450. Zato ni pričakovati interakcij zaradi zaviranja ali indukcije izoencimov CYP450. Vendar zaviralci CYP3A4 pogosto vplivajo tudi na P-gp. Zato je mogoče pričakovati povečano izpostavljenost aliskirenu v času sočasne uporabe tistih zaviralcev CYP3A4, ki zavirajo tudi P-gp (glejte spodaj Medsebojno delovanje s P-glikoproteinom).

Medsebojno delovanje s P-glikoproteinom

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem. Zato bi lahko induktorji P-gp (šentjanževka, rifampicin) zmanjšali biološko uporabnost zdravila Enviage. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp tudi uravnava privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerje koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp

Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in $C_{\max}$ aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %.

Zmerni zaviralci P-gp

Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) in aliskirena (300 mg) je povzročila 80 % zvečanje koncentracij aliskirena v plazmi (AUC in C_{max}). Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v prisotnosti ketokonazola se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Vendar pa je od zaviralcev P-gp mogoče pričakovati, da bodo zvišali koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (itrakonazolom, klaritomicinom, telitromicinom, eritromicinom, amiodaronom).

Močni zaviralci P-gp

V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša C_{max} aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat, AUC pa približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri večjih odmerkih aliskirena. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev P-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Furosemid

Pri sočasni uporabi aliskirena s furosemidom se je AUC furosemida znižala za 28 %, C_{max} furosemida pa za 49 %. Zato je pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom priporočljivo spremljanje učinkov, da ne bi uporabljali premajhnih odmerkov v stanjih volumnske preobremenitve.

Nesteroidna protivnetna zdravila

Tako kot druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Sočasna uporaba aliskirena z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi aliskirena z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

Kalij in diuretiki, ki varčujejo s kalijem

Na podlagi izkušenj pri uporabi drugih snovi, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem ali drugih snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparina), povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba teh zdravil neizogibna, je priporočena previdnost.

Grenivkin sok

Zaradi pomanjkanja podatkov medsebojnega delovanja med grenivkinim sokom in aliskirenom ni mogoče izključiti. Grenivkinega soka se ne sme jemati skupaj z zdravilom Enviage.

Varfarin

Učinkov zdravila Enviage na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

Uživanje hrane

Pokazalo se je, da obroki z veliko vsebnostjo maščob bistveno zmanjšajo absorpcijo zdravila Enviage.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Zdravilo Enviage ni bilo teratogeno pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na sistem renin-angiotenzin, so povezane s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Tako kot velja za katerokoli drugo zdravilo, ki deluje neposredno na sistem renin-angiotenzin, tudi zdravila Enviage ne smete uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti oziroma pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, poleg tega je kontraindiciran v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Zdravstveni delavci, ki predpisujejo katerokoli učinkovino, ki deluje na sistem renin-angiotenzin, morajo ženskam v rodni

dobi razložiti možna tveganja uporabe teh učinkovin med nosečnostjo. V primeru, da se med zdravljenjem z zdravilom Enviage izkaže, da je ženska noseča, je treba zdravljenje v skladu s tem prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se aliskiren izloča v materino mleko pri človeku. Zdravilo Enviage se je izločalo v mleko doječih podgan. Iz tega razloga uporaba zdravila Enviage ni priporočena za matere, ki dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa je treba upoštevati, da med jemanjem antihipertenzivnih zdravil, lahko občasno pride do omotičnosti in preutrujenosti. Vpliv zdravila Enviage na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji je zanemarljiv.

4.8 Neželeni učinki

Varnost zdravila Enviage so ocenjevali pri več kot 7.800 bolnikih, med drugim pri več kot 2.300 bolnikih, ki so bili zdravljeni več kot 6 mesecev, in pri več kot 1.200 bolnikih, ki so bili zdravljeni več kot 1 leto. Incidenca neželenih učinkov ni kazala nobene povezanosti s spolom, starostjo, indeksom telesne mase ter z rasno ali etnično pripadnostjo. Pri zdravljenju z zdravilom Enviage je bila pri odmerkih do 300 mg incidenca vseh neželenih učinkov skupaj podobna kot pri placebo. Neželeni učinki so bili na splošno blagi in prehodnega značaja. Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje le redko potrebno prekiniti. Najpogostejši neželeni učinek zdravila je driska.

Incidenca kašlja je bila podobna pri bolnikih, ki so prejeli placebo (0,6 %), in pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Enviage (0,9 %).

Neželeni učinki (preglednica 1) so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1

Bolezni prebavil	
pogosti:	driska
Bolezni kože in podkožja	
občasni:	izpuščaj
redki:	angioedem

Pri zdravljenju z zdravilom Enviage je prišlo do angioedema. V kontroliranih kliničnih preskušanjih je med zdravljenjem z zdravilom Enviage redko prišlo do angioedema in sicer s pogostnostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebom ali s hidroklorotiazidom. Primere angioedema so opisovali tudi na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg (pogostnost neznana). V primeru znakov, ki bi nakazovali alergično reakcijo (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Laboratorijski izvidi

V kontroliranih kliničnih študijah je bila uporaba zdravila Enviage občasno povezana s klinično pomembnimi spremembami standardnih laboratorijskih parametrov. V kliničnih študijah s hipertenzivnimi bolniki zdravilo Enviage ni klinično pomembno vplivalo na vrednosti celokupnega holesterola, holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL holesterola), trigliceridov na tešče, glukoze na tešče in sečne kisline.

Hemoglobin in hematokrit: Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumnskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih učinkovinah, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) in zaviralci angiotenzinskih receptorjev.

Kalij v serumu: Pri bolnikih z esencialno hipertenzijo, zdravljenih samo z zdravilom Enviage, je redko in v majhni meri prišlo do zvišanja vrednosti kalija v serumu (0,9 % v primerjavi z 0,6 % pri placebo). Vendar pa je v eni študiji, v kateri so zdravilo Enviage uporabljali v kombinaciji z zaviralci angiotenzinske konvertaze pri sladkornih bolnikih, pogosteje prihajalo do zvišanja vrednosti kalija v serumu (5,5 %). Zato je pri bolnikih s sladkorno boleznijo, z ledvično boleznijo ali s popuščanjem srca indicirano rutinsko spremljanje vrednosti elektrolitov in delovanja ledvic, tako kot pri vsaki učinkovini, ki deluje na sistem renin-angiotenzin.

Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično disfunkcijo in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo le malo podatkov. Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja bi bila glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija. Če pride do simptomatske hipotenzije, je potrebno uvesti podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralec renina, oznaka ATC: C09XA02

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden močan in selektiven neposreden zaviralec človeškega renina.

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje sistema renin-angiotenzin na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi učinkovinami, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin (zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje delovanja renina v plazmi, pa zdravljenje z aliskirenom zniža delovanje renina v plazmi pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen drugega učinka na delovanje renina v plazmi zaenkrat ni znan.

Hipertenzija

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju zdravila Enviage 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah). Pri odmerku 300 mg je bilo povprečno razmerje med najvišjimi in najnižjimi vrednostmi fluktuacije pri odzivu diastoličnega tlaka do 98 %. Po dveh tednih so opažali izraženost 85 do 90 % največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Zdravilo Enviage so proučevali pri 1.864 bolnikih, starih 65 let ali več, in pri 426 bolnikih, starih 75 let ali več.

Rezultati študij zdravila Enviage v monoterapiji so pokazali učinke zniževanja krvnega tlaka, ki so primerljivi z učinki drugih skupin antihipertenzivnih zdravil, vključno z zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzina II. V primerjavi z diuretikom hidroklorotiazidom je Enviage po 12 tednih zdravljenja v odmerku 300 mg znižal sistolični/diastolični krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg,

hidroklorotiazid v odmerku 25 mg pa za 14,4/10,5 mmHg. Pri sladkornih bolnikih s hipertenzijo je bila monoterapija z zdravilom Enviage varna in učinkovita.

Izvajali so študije kombiniranega zdravljenja z dodajanjem zdravila Enviage diuretikum hidroklorotiazidu, zaviralcu angiotenzinske konvertaze ramiprilu, zaviralcu kalcijevih kanalčkov amlodipinu, antagonistu angiotenzina II valsartanu in zaviralcu adrenergičnih receptorjev beta atenololu. Bolniki so navedene kombinacije zdravil dobro prenašali. Če so zdravilo Enviage dodali hidroklorotiazidu in ramiprilu, je povzročilo aditiven učinek zniževanja krvnega tlaka. Pri bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje z zaviralcem kalcijevih kanalčkov amlodipinom v odmerku 5 mg, je dodatek zdravila Enviage v odmerku 150 mg povzročil učinek zniževanja krvnega tlaka, ki je bil podoben, kot če bi zvišali odmerek amlodipina na 10 mg, vendar je bila incidenca edemov pri tem nižja (aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg: 2,1 %; v primerjavi z amlodipinom 10 mg: 11,2 %). Zdravilo Enviage je v kombinaciji z antagonistom angiotenzina II valsartanom izrazilo aditiven učinek zniževanja krvnega tlaka v študiji, ki je bila načrtovana posebej za raziskovanje učinka kombinacije zdravil.

Pri debelih bolnikih s hipertenzijo, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje s hidroklorotiazidom 25 mg, je dodatek zdravila Enviage 300 mg povzročil dodatno znižanje krvnega tlaka, ki je bilo primerljivo z dodatkom irbesartana 300 mg ali amlodipina 10 mg. Pri sladkornih bolnikih s hipertenzijo je dodatek zdravila Enviage k zdravljenju z ramiprilom povzročil dodatno znižanje krvnega tlaka, incidenca kašlja pa je bila ob kombinaciji zdravila Enviage in ramiprila nižja (1,8 %) kot pri zdravljenju samo z ramiprilom (4,7 %).

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, ki so se zdravili samo z zdravilom Enviage, so občasno (pri 0,1 %) opazili pretirano hipotenzijo. Hipotenzijo so občasno (pri manj kot 1 %) opazili tudi med zdravljenjem v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščne vrednosti, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede delovanja renina v plazmi.

V 3-mesečni študiji, ki je vključevala 302 bolnika z blagim, stabilnim srčnim popuščanjem, od katerih so vsi prejeli standardno terapijo pri stabilnem srčnem popuščanju, so bolniki dodajanje zdravila Enviage v odmerku 150 mg dobro prenašali. Koncentracije možganskega natriuretičnega peptida (BNP - B-type natriuretic peptide) so bile v skupini z zdravilom Enviage nižje za 25 % v primerjavi s skupino s placebom, vendar klinični pomen tega znižanja ni znan.

V 6-mesečni študiji, ki je vključevala 599 bolnikov s hipertenzijo, sladkorno boleznijo tipa 2 in nefropatijo, so vsi bolniki prejeli 100 mg losartana in optimizirano antihipertenzivno osnovno zdravljenje. Dodajanje zdravila Enviage v odmerku 300 mg je v primerjavi s placebom povzročilo 20-odstotno zmanjšanje razmerja med koncentracijo albumina in kreatinina v urinu (UACR - urinary albumin:creatinine ratio), to je od 58 mg/mmol na 46 mg/mmol. Delež bolnikov, ki so imeli UACR zmanjšano za vsaj 50 % od izhodiščne vrednosti, je bil pri zdravilu Enviage 24,7 %, pri placebo pa 12,5 %. Kliničnega pomena zmanjšanja UACR niso ugotovili glede na to, da ne vpliva na krvni tlak. Zdravilo Enviage ni vplivalo na koncentracijo kreatinina v serumu, povezano pa je bilo z večjo pogostnostjo (4,2 % v primerjavi z 1,9 % pri placebo) koncentracije kalija v serumu $\geq 6,0$ mmol/l, čeprav razlika ni bila statistično značilna.

Ugodni vplivi zdravila Enviage na umrljivost, kardiovaskularno obolevnost in prizadetost tarčnih organov trenutno niso znani.

Elektrofiziologija srca

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom in aktivno kontrolirani študiji, v kateri so uporabljali standardno in Holter elektrokardiografijo, niso opazili učinka na QT interval.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1 - 3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2 - 3 %. obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo C_{max} za 85 % in AUC za 70 %. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47 - 51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

Presnova in izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34 - 41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (78 %). Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4. Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost aliskirenu ni naraščala sorazmerno z višanjem odmerka, ampak hitreje. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje C_{max} . V stanju dinamičnega ravnovesja je nelinearnost lahko bolj izrazita. Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od linearnosti, še niso pojasnili. Možen mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

Posebne skupine bolnikov

Aliskiren predstavlja učinkovito antihipertenzivno zdravljenje za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

AUC je pri starejših (> 65 let) 50 % večja kot pri mladih osebah. Spol, telesna masa in etnična pripadnost nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena.

Farmakokinetične lastnosti aliskirena so ocenjevali pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience. Relativne AUC in C_{max} aliskirena pri bolnikih z okvaro ledvic so se gibale med 0,8 do 2-kratnimi vrednostmi zdravih oseb po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja. Te spremembe, ki so jih opazili, pa niso bile sorazmerne s stopnjo okvare ledvic. Pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic ni treba prilagajati začetnega odmerjanja zdravila Enviage, vendar je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic potrebna previdnost.

Pri bolnikih z blago do hudo boleznijo jeter ni prišlo do pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena. Zato pri bolnikih z blago do hudo okvaro jeter ni treba prilagajati začetnega odmerka aliskirena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karcinogeni potencial so ocenjevali v 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših: karcinogenega potenciala niso zasledili. Pri podganah je pri odmerku 1.500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno. Čeprav je znano, da aliskiren lahko povzroča draženje, so v študiji z zdravimi prostovoljci, ki so prejeli odmerke 300 mg, ugotovili, da obsega okvir še varnih odmerkov 9 do 11-kratne vrednosti glede na koncentracije v blatu oziroma 6-kratne vrednosti glede na koncentracije v sluznici v primerjavi z odmerkom 250 mg/kg/dan v študiji karcinogenosti na podganah.

Aliskiren ni izražal mutagenega potenciala niti v študijah mutagenosti *in vitro* niti *in vivo*. Pri tem so izvajali tako *in vitro* teste z bakterijskimi in sesalskimi celicami, kot tudi ocenjevanje podgan *in vivo*.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja z aliskirenom niso zasledili znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti pri odmerkih do 600 mg/kg/dan pri podganah oziroma 100 mg/kg/dan pri kuncih. Odmerki do 250 mg/kg/dan pri podganah niso vplivali na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej. Odmerjanje pri podganah in kuncih je povzročilo sistemsko izpostavljenost zdravilu, ki je bila pri podganah 1 do 4-krat večja, pri kuncih pa 5-krat večja kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka (300 mg).

Farmakološke študije varnosti niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponovljenih odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo draženja ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

krospovidon
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
povidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
hipromeloza
makrogol
smukec
črni železov oksid (E 172)
rdeči železov oksid (E 172)
titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PA/Alu/PVC pretisni omoti

Pakiranja vsebujejo po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ali 280 tablet.

Pakiranja, ki vsebujejo po 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) ali 280 (20x14) tablet, so skupna pakiranja.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/406/011-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

22.08.2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, kot je opisan v različici 8.0 in predložen v modulu 1.8.1 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Načrt za obvladovanje tveganja

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se obvezuje, da bo izvedel študije in dodatne farmakovigilancijske aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, ki je bil sprejet v različici načrta za obvladovanje tveganja (RMP) z dne 30. maja 2007, predstavljenem v modulu 1.8.2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP, s katerimi soglaša Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernicami CHMP za sisteme za obvladovanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini mora biti posodobljen RMP predložen hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen načrt za obvladovanje tveganja predložiti:

- kadar imetnik dovoljenja za promet z zdravilom prejme nove informacije, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilancijskem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja)
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila (EMA).

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE****1. IME ZDRAVILA**

Enviage 150 mg filmsko obložene tablete
aliskiren

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/406/001	7 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/406/002	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/406/003	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/406/004	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/406/005	50 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/406/006	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/406/008	90 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Enviage 150 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

PRETISNI OMOT (KOLEDARSKO PAKIRANJE)

1. IME ZDRAVILA

Enviage 150 mg filmsko obložene tablete
aliskiren

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA V SKUPNEM PAKIRANJU (BREZ PODATKOV ZA "BLUE BOX")****1. IME ZDRAVILA**

Enviage 150 mg filmsko obložene tablete
aliskiren

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 20 škatlami po 14 tablet
28 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja s 3 škatlami po 28 tablet.
49 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 2 škatlami po 49 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/406/007	84 filmsko obloženih tablet (3x28)
EU/1/07/406/009	98 filmsko obloženih tablet (2x49)
EU/1/07/406/010	280 filmsko obloženih tablet (20x14)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Enviage 150 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČENI PODATKI ZA "BLUE BOX")****1. IME ZDRAVILA**

Enviage 150 mg filmsko obložene tablete
aliskiren

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

84 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje s 3 škatlami, vsaka škatla vsebuje 28 tablet.
98 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 2 škatlama, vsaka škatla vsebuje 49 tablet.
280 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 20 škatlami, vsaka škatla vsebuje 14 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/406/007	84 filmsko obloženih tablet (3x28)
EU/1/07/406/009	98 filmsko obloženih tablet (2x49)
EU/1/07/406/010	280 filmsko obloženih tablet (20x14)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI

Enviage 150 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE****1. IME ZDRAVILA**

Enviage 300 mg filmsko obložene tablete
aliskiren

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/406/011	7 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/406/012	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/406/013	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/406/014	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/406/015	50 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/406/016	56 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Enviage 300 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

PRETISNI OMOT (KOLEDARSKO PAKIRANJE)

1. IME ZDRAVILA

Enviage 300 mg filmsko obložene tablete
aliskiren

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA V SKUPNEM PAKIRANJU (BREZ PODATKOV ZA "BLUE BOX")****1. IME ZDRAVILA**

Enviage 300 mg filmsko obložene tablete
aliskiren

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 20 škatlami po 14 tablet
28 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja s 3 škatlami po 28 tablet.
30 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja s 3 škatlami po 30 tablet
49 filmsko obloženih tablet
del skupnega pakiranja z 2 škatlama po 49 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Enviage 300 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČENI PODATKI ZA "BLUE BOX")****1. IME ZDRAVILA**

Enviage 300 mg filmsko obložene tablete
aliskiren

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

84 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje s 3 škatlami, vsaka škatla vsebuje 28 tablet.
90 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje s 3 škatlami, vsaka škatla vsebuje 30 tablet.
98 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 2 škatlama, vsaka škatla vsebuje 49 tablet.
280 filmsko obloženih tablet
skupno pakiranje z 20 škatlami, vsaka škatla vsebuje 14 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Enviage 300 mg

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Enviage 150 mg filmsko obložene tablete aliskiren

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovo prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Enviage in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Enviage
3. Kako jemati zdravilo Enviage
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Enviage
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO ENVIAGE IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Enviage sodi v novo skupino zdravil z imenom zaviralci renina. Enviage pomaga zniževati visok krvni tlak. Zaviralci renina zmanjšujejo količino angiotenzina II, ki nastaja v telesu. Angiotenzin II povzroči, da se krvne žile stisnejo, kar zviša krvni tlak. Zmanjšanje količine angiotenzina II omogoči krvnim žilam, da se sprostijo, kar zniža krvni tlak.

Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če to traja dolgo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah in lahko povzroči možgansko kap, odpoved srca, srčni infarkt ali odpoved ledvic. Zniževanje krvnega tlaka na normalne vrednosti zmanjšuje tveganje, da bi prišlo do navedenih bolezni.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO ENVIAGE

Ne jemljite zdravila Enviage

- če ste alergični (preobčutljivi) na aliskiren ali katerikoli sestavino zdravila Enviage; če mislite, da bi lahko bili alergični, se posvetujte z zdravnikom;
- če ste v času jemanja aliskirena že imeli kdaj angioedem (težave z dihanjem ali s požiranjem ali otekanje obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika);
- v zadnjih 6 mesecih nosečnosti ali če dojite, glejte poglavje Nosečnost in dojenje;
- če jemljete ciklosporin (zdravilo, ki se ga uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve organa ali pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu), če jemljete verapamil (zdravilo za zniževanje krvnega tlaka, uravnavanje srčnega ritma ali za zdravljenje angine pectoris) ali če jemljete kinidin (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma).

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Enviage

- kadar jemljete diuretike (vrsta zdravil za odvajanje vode, ki povečuje količino urina, ki nastaja v telesu);
- če imate moteno delovanje ledvic;
- če pride do angioedema (težav z dihanjem ali s požiranjem ali do otekanja obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika).

Če kaj od navedenega velja za vas, povejte zdravniku, preden začnete jemati zdravilo Enviage.

Uporaba zdravila Enviage pri otrocih in mladostnikih ni priporočena.
Za bolnike, ki so stari 65 let ali več, ni posebnih priporočil glede odmerjanja.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Morda vam bo moral zdravnik spremeniti odmerke ali svetovati druge previdnostne ukrepe ali pa oboje, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki vam povečajo količino kalija v krvi, med njimi so diuretiki, ki varčujejo s kalijem, in nadomestki kalija;
- furosemid, to je zdravilo, ki sodi v skupino zdravil imenovano diuretiki ali tablete za odvajanje vode, zaradi katerih se poveča količina urina, ki nastaja v telesu;
- ketokonazol, to je zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb;
- določene vrste zdravil proti bolečinam z imenom nesteroidna protivnetna zdravila.

Jemanje zdravila Enviage skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Enviage je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Enviage ne jemljite skupaj z grenivkinim sokom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, ne jemljite zdravila Enviage. Če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če želite zanositi, je zelo pomembno, da se takoj pogovorite z zdravnikom. Če jemljete zdravilo Enviage, ne smete dojiti.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Morda boste nekoliko omotični in se zato ne boste mogli zbrati. Preden se namenite upravljati vozilo, uporabljati stroje ali opravljati druge dejavnosti, ki zahtevajo zbranost, morate dobro poznati svoj odziv na učinke zdravila Enviage.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO ENVIAGE

Pri jemanju zdravila Enviage natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo težav povezanih s tem. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost stranskih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Običajni začetni odmerek je ena 150-miligramska tableta enkrat na dan.

Odvisno od vašega odziva na zdravljenje vam bo zdravnik morda predpisal višji odmerek, to je eno 300-miligramsko tableto na dan. Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo Enviage skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje visokega krvnega tlaka.

Način uporabe

Tablete je priporočljivo zaužiti z malo vode. Zdravilo Enviage je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Enviage ne jemljite skupaj z grenivkinim sokom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Enviage, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli več tablet zdravila Enviage, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Enviage

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Enviage, ga vzemite takoj, ko se spomnite nanj in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preprosto vzemite samo naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Enviage neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti (pojavijo se pri manj kot 1 od 10 bolnikov): driska.

Občasni (pojavijo se pri manj kot 1 od 100 bolnikov): kožni izpuščaj.

Redki (pojavijo se pri manj kot 1 od 1.000 bolnikov): angioedem (oteženo dihanje in požiranje ali otekanje v obraz, roke in stopala, oči, ustnice in/ali jezik).

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): težave z ledvicami.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA ENVIAGE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Enviage ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Enviage

- Zdravilna učinkovina je aliskiren (v obliki hemifumarata) 150 mg.
- Pomožne snovi so: krospovidon, hipromeloza, magnezijev stearat, makrogol, mikrokristalna celuloza, povidon, brezvodni koloidni silicijev dioksid, smukec, titanov dioksid (E 171), črni železov oksid (E 172), rdeči železov oksid (E 172).

Izgled zdravila Enviage in vsebina pakiranja

Enviage 150 mg filmsko obložene tablete so bikonveksne okrogle tablete svetlo roza barve, z oznako 'IL' na eni strani in 'NVR' na drugi.

Zdravilo Enviage je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ali 280 tablet. Pakiranja, ki vsebujejo po 84 (3x28), 98 (2x49) ali 280 (20x14) tablet, so skupna pakiranja. Na vašem trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

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

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

Navodilo je bilo odobreno

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Enviage 300 mg filmsko obložene tablete aliskiren

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovo prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Enviage in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Enviage
3. Kako jemati zdravilo Enviage
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Enviage
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO ENVIAGE IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Enviage sodi v novo skupino zdravil z imenom zaviralci renina. Enviage pomaga zniževati visok krvni tlak. Zaviralci renina zmanjšujejo količino angiotenzina II, ki nastaja v telesu. Angiotenzin II povzroči, da se krvne žile stisnejo, kar zviša krvni tlak. Zmanjšanje količine angiotenzina II omogoči krvnim žilam, da se sprostijo, kar zniža krvni tlak.

Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če to traja dolgo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah in lahko povzroči možgansko kap, odpoved srca, srčni infarkt ali odpoved ledvic. Zniževanje krvnega tlaka na normalne vrednosti zmanjšuje tveganje, da bi prišlo do navedenih bolezni.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO ENVIAGE

Ne jemljite zdravila Enviage

- če ste alergični (preobčutljivi) na aliskiren ali katerikoli sestavino zdravila Enviage; če mislite, da bi lahko bili alergični, se posvetujte z zdravnikom;
- če ste v času jemanja aliskirena že imeli kdaj angioedem (težave z dihanjem ali s požiranjem ali otekanje obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika);
- v zadnjih 6 mesecih nosečnosti ali če dojite, glejte poglavje Nosečnost in dojenje;
- če jemljete ciklosporin (zdravilo, ki se ga uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve organa ali pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu), če jemljete verapamil (zdravilo za zniževanje krvnega tlaka, uravnavanje srčnega ritma ali za zdravljenje angine pectoris) ali če jemljete kinidin (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma).

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Enviage

- kadar jemljete diuretike (vrsta zdravil za odvajanje vode, ki povečuje količino urina, ki nastaja v telesu);
- če imate moteno delovanje ledvic;
- če pride do angioedema (težav z dihanjem ali s požiranjem ali do otekanja obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika).

Če kaj od navedenega velja za vas, povejte zdravniku, preden začnete jemati zdravilo Enviage.

Uporaba zdravila Enviage pri otrocih in mladostnikih ni priporočena.
Za bolnike, ki so stari 65 let ali več, ni posebnih priporočil glede odmerjanja.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Morda vam bo moral zdravnik spremeniti odmerke ali svetovati druge previdnostne ukrepe ali pa oboje, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki vam povečajo količino kalija v krvi, med njimi so diuretiki, ki varčujejo s kalijem, in nadomestki kalija;
- furosemid, to je zdravilo, ki sodi v skupino zdravil imenovano diuretiki ali tablete za odvajanje vode, zaradi katerih se poveča količina urina, ki nastaja v telesu;
- ketokonazol, to je zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb;
- določene vrste zdravil proti bolečinam z imenom nesteroidna protivnetna zdravila.

Jemanje zdravila Enviage skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Enviage je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Enviage ne jemljite skupaj z grenivkinim sokom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, ne jemljite zdravila Enviage. Če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če želite zanositi, je zelo pomembno, da se takoj pogovorite z zdravnikom. Če jemljete zdravilo Enviage, ne smete dojiti.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Morda boste nekoliko omotični in se zato ne boste mogli zbrati. Preden se namenite upravljati vozilo, uporabljati stroje ali opravljati druge dejavnosti, ki zahtevajo zbranost, morate dobro poznati svoj odziv na učinke zdravila Enviage.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO ENVIAGE

Pri jemanju zdravila Enviage natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo težav povezanih s tem. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost stranskih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Običajni začetni odmerek je ena 150-miligramska tableta enkrat na dan.

Odvizno od vašega odziva na zdravljenje vam bo zdravnik morda predpisal višji odmerek, to je eno 300-miligramsko tableto na dan. Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo Enviage skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje visokega krvnega tlaka.

Način uporabe

Tablete je priporočljivo zaužiti z malo vode. Zdravilo Enviage je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Enviage ne jemljite skupaj z grenivkinim sokom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Enviage, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli več tablet zdravila Enviage, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Enviage

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Enviage, ga vzemite takoj, ko se spomnite nanj in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preprosto vzemite samo naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Enviage neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti (pojavijo se pri manj kot 1 od 10 bolnikov): driska.

Občasni (pojavijo se pri manj kot 1 od 100 bolnikov): kožni izpuščaj.

Redki (pojavijo se pri manj kot 1 od 1.000 bolnikov): angioedem (oteženo dihanje in požiranje ali otekanje v obraz, roke in stopala, oči, ustnice in/ali jezik).

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): težave z ledvicami.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA ENVIAGE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Enviage ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Enviage

- Zdravilna učinkovina je aliskiren (v obliki hemifumarata) 300 mg.
- Pomožne snovi so: krospovidon, hipromeloza, magnezijev stearat, makrogol, mikrokristalna celuloza, povidon, brezvodni koloidni silicijev dioksid, smukec, titanov dioksid (E 171), črni železov oksid (E 172), rdeči železov oksid (E 172).

Izgled zdravila Enviage in vsebina pakiranja

Enviage 300 mg filmsko obložene tablete so bikonveksne ovalne tablete svetlo rdeče barve, z oznako 'IU' na eni strani in 'NVR' na drugi.

Zdravilo Enviage je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ali 280 tablet. Pakiranja, ki vsebujejo po 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) ali 280 (20x14) tablet, so skupna pakiranja. Na vašem trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

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

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

Navodilo je bilo odobreno

Zdravilo nima več dovoljenja za promet