

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enviage 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ljust rosa, bikonvex, rund tablett,präglad med "IL" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

4.2 Dosering och administreringssätt

Rekommenderad dos av Enviage är 150 mg en gång om dagen. Hos patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll av blodtrycket, kan dosen ökas till 300 mg en gång om dagen.

Den antihypertensiva effekten inträffar huvudsakligen inom två veckor (85-90 %) efter start av behandling med 150 mg en gång om dagen.

Enviage kan användas ensamt eller i kombination med andra antihypertensiva medel (se avsnitten 4.4 och 5.1).

Enviage skall tas en gång dagligen tillsammans med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Grapefruktjuice skall inte tas tillsammans med Enviage.

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter (över 65 år)

Ingen justering av den initiala dosen krävs för äldre patienter.

Barn (yngre än 18 år)

Enviage rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Angioödem i samband med tidigare behandling med aliskiren.

Under andra och tredje trimestern vid graviditet (se avsnitt 4.6).

Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin, en mycket kraftig hämmare av P-gp och andra kraftiga hämmare av P-gp (kinidin, verapamil), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter som får andra läkemedel som hämmar renin-angiotensinsystemet (RAS), och/eller de som har nedsatt njurfunktion och/eller diabetes mellitus, löper en ökad risk för hyperkalemi under behandling med aliskiren.

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med allvarlig, kronisk hjärtsvikt (New York Heart Association- [NYHA-] grad III-IV).

Om kraftig och ihållande diarré uppstår bör behandlingen med Enviage avbrytas.

Angioödem

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, har angioödem rapporterats hos patienter som behandlats med aliskiren. Om angioödem inträffar, skall behandling med Enviage upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas skall adrenalin ges. Dessutom skall nödvändiga åtgärder vidtas för att säkerställa patientens luftvägar.

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Hos markant dehydrerade patienter och/eller patienter med markanta natriumförluster (t ex de som får höga doser av diuretika) kan symtomatisk hypotoni inträffa efter start av behandling med Enviage. Detta tillstånd skall åtgärdas före administrering av Enviage eller också skall behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning.

Nedsatt njurfunktion

Kliniska studier av Enviage har inte utförts på hypertoniker med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatininvärde $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinnor och $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos män och/eller uppskattad glomerulär filtreringshastighet (GFR) $< 30 \text{ ml/minut}$), patienter som tidigare genomgått dialysbehandling eller visat tecken på njursyndrom eller renovaskulär hypertoni. Försiktighet skall iaktas hos hypertoniker med gravt nedsatt njurfunktion, på grund av bristen på säkerhetsinformation om Enviage.

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, bör man vara försiktig när aliskiren ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar, osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom eller njursjukdom. Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer, bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Njurartärstenos

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Enviage på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenosis vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar skall behandlingen avbrytas.

Måttliga hämmare av P-gp

Samtidig behandling med aliskiren 300 mg och ketokonazol 200 mg resulterade i en 76 % ökning av AUC för aliskiren, men hämmare av P-gp t ex ketokonazol förväntas öka vävnadskoncentrationerna

mer än plasmakoncentrationerna. Försiktighet skall därför iakttas vid samtidig behandling med aliskiren och måttliga hämmare av P-gp t ex ketokonazol (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enviage har inga kända kliniskt relevanta interaktioner med läkemedel som vanligen används vid behandling av hypertoni eller diabetes.

Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier inkluderar acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, ramipril och hydroklortiazid. Inga interaktioner har identifierats.

Samtidig administrering av aliskiren och antingen valsartan ($\downarrow 28\%$), metformin ($\downarrow 28\%$), amlodipin ($\uparrow 29\%$) eller cimetidin ($\uparrow 19\%$) ledde till förändrade $C_{\max}$ - eller AUC-värden för Enviage om 20-30 %. Vid administrering tillsammans med atorvastatin ökade AUC- och $C_{\max}$ -värdena för Enviage vid steady state med 50 %. Samtidig administrering av Enviage hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken hos atorvastatin, valsartan, metformin eller amlodipin. Därför behöver inte dosen justeras för Enviage eller dessa samtidigt administrerade läkemedel.

Enviage kan minska biotillgängligheten något för digoxin.

Preliminära data pekar på att irbesartan kan minska AUC och $C_{\max}$ för Enviage.

Hos försöksdjur har det visat sig att P-gp är av avgörande betydelse för Enviage biotillgänglighet. P-gp-inducerare (johannesört, rifampicin) kan därför minska biotillgängligheten för Enviage.

CYP450-interaktioner

Aliskiren hämmar inte CYP450-isoenzymerna CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A. Aliskiren inducerar inte CYP3A4. Därför förväntas inte aliskiren påverka den systemiska tillgängligheten av substanser som hämmar, inducerar eller metaboliseras av dessa enzymer. Aliskiren metaboliseras minimalt av cytokrom P450-enzymerna. Därför förväntas inga interaktioner på grund av hämning eller inducering av CYP450-isoenzymerna. CYP3A4-hämmare påverkar emellertid även ofta P-gp. En ökad exponering för aliskiren kan därför förväntas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, som även hämmar P-gp (se Interaktioner med P-glykoprotein nedan).

Interaktioner med P-glykoprotein

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren. Inducerare av P-gp (Johannesört, rifampicin) skulle därför kunna minska biotillgängligheten av Enviage. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka vävnad-till-plasmakoncentrationsförhållandena. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

Substrat för eller svaga hämmare av P-gp

Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och $C_{\max}$ för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %.

Måttliga hämmare av P-gp

Samtidig behandling med ketokonazol (200 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 80 % ökning av plasmanivåerna för aliskiren (AUC och $C_{\max}$). Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har

tolereras väl i kontrollerade kliniska studier. Hämmare av P-gp förväntas ändå öka vävnadskoncentrationerna mer än plasmakoncentrationerna. Försiktighet skall därför iakttas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol eller andra måttliga hämmare av P-gp (itraconazol, klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

Kraftiga hämmare av P-gp

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Furosemid

När aliskiren gavs tillsammans med furosemid minskade AUC- och C_{max} -värdena för furosemid med 28 % respektive 49 %. Övervakning av effekterna rekommenderas därför vid behandlingsstart och vid justering av dosen av furosemid, för att undvika eventuellt underutnyttjande i kliniska situationer med övermängd av vätska.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID)

Liksom andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling med aliskiren och NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför kräver kombinationen av aliskiren med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

Kalium och kaliumsparande diuretika

Baserat på erfarenheterna från användning av andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan kaliumvärdet i serum öka vid samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar som innehåller kalium eller andra substanser som kan öka kaliumnivåerna i serum (t ex heparin). Om samtidig behandling med dessa läkemedel är nödvändig skall försiktighet iakttas.

Grapefruktjuice

På grund av avsaknad av data kan en eventuell interaktion inte uteslutas mellan grapefruktjuice och aliskiren. Grapefruktjuice skall inte tas tillsammans med Enviage.

Warfarin

Enviage effekter på farmakokinetiken för warfarin har inte utvärderats.

Födointag

Måltider med ett högt fettinnehåll har visat sig minska absorptionen av Enviage avsevärt.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Enviage har inte visat teratogen effekt hos ratta eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på RAS har orsakat grava fostermissbildningar och neonatal död. Liksom andra läkemedel som verkar direkt på RAS skall Enviage inte användas under första trimestern av graviditeten eller av kvinnor som planerar graviditet och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3). Vid förskrivning av läkemedel som verkar på RAS till kvinnor i fertil ålder bör läkaren informera om de potentiella riskerna med detta läkemedel under graviditet. Om graviditet upptäcks under behandlingens gång bör Enviage således utsättas.

Amning

Det är inte känt om aliskiren utsöndras i human bröstmjolk. Enviage har återfunnits i mjölken hos diande råttor. Användning av Enviage är därför inte att rekommendera till kvinnor som ammar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste dock hänsyn tas till att yrsel eller trötthet emellanåt kan uppträda när man tar läkemedel mot hypertoni. Enviage har försumbar påverkan på förmågan att köra och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerheten hos Enviage har studerats hos fler än 7 800 patienter, varav fler än 2 300 har behandlats i över 6 månader och fler än 1 200 i över 1 år. Förekomsten av biverkningar visade inte något samband med kön, ålder, BMI, ras eller etnisk tillhörighet. Behandling med Enviage resulterade i en total förekomst av biverkningar som liknade den som sågs vid placebo i doser upp till 300 mg. Biverkningarna var vanligen lätta och övergående till sin natur och krävde endast sällan utsättande av behandlingen. Den vanligaste biverkningen är diarré.

Förekomsten av hosta var likartad hos patienter som fick placebo (0,6 %) och hos dem som fick Enviage (0,9 %).

Biverkningarna i Tabell 1 är indelade enligt följande konvention om frekvens, de vanligaste först: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), inkluderande enstaka rapporter. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

Magtarmkanalen	
Vanlig:	Diarré
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanlig:	Utslag
Sällsynta:	Angioödem

Angioödem har förekommit vid behandling med Enviage. I kontrollerade kliniska studier har angioödem förekommit i sällsynta fall under behandling med Enviage i en omfattning som är jämförbar med placebo- eller hydroklortiazidbehandling. Fall av angioödem har också rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning (ingen känd frekvens). Om några tecken uppstår som tyder på en allergisk reaktion (framförallt svårigheter att andas eller svälja, svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga) ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Laboratoriefynd

I kontrollerade kliniska provningar med Enviage var kliniskt relevanta förändringar i de vanliga laboratorieparametrarna mindre vanliga. I kliniska studier på hypertoniker hade Enviage inga kliniskt viktiga effekter på total kolesterol, HDL-C, fastetriglycerider, fasteglukos eller urinsyra.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i hemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter utsatte behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedel som verkar på renin-angiotensinsystemet, såsom angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) och angiotensinreceptorblockerare.

Serumkalium: Serumkaliumökningarna var mindre och sällan förekommande hos patienter med essentiell hypertoni, som fick behandling med Enviage ensamt (0,9 % jämfört med 0,6 % för placebo). I en studie där Enviage gavs i kombination med en ACE-hämmare till diabetiker ökade dock serumkaliumvärdena mer frekvent (5,5 %). Liksom alla läkemedel som verkar på RAS är därför gängse övervakning av elektrolytvärdena och njurfunktionen tillrådligt hos patienter med diabetes mellitus, njursjukdom eller hjärtsvikt.

Vid uppföljning efter godkännandet för försäljning har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data om överdosering på människa. Det vanligaste tecknet på överdosering torde vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt. Om symtomatisk hypotoni skulle inträffa bör stödjande behandling insättas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Reninhämmare, ATC-kod C09XA02

Aliskiren är en oralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant renin.

Genom hämning av enzymet renin hämmar aliskiren RAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedel som hämmar RAS (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med 50-80 % vid behandling av hypertoniker med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva medel. Den kliniska betydelsen av skillnaderna i PRA-effekt är för närvarande inte känd.

Hypertoni

Hos hypertoniker som fick 150 mg och 300 mg Enviage en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket, vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med genomsnittligt maximal-dal-förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten styrktes under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Enviage har studerats hos 1 864 patienter 65 år eller äldre samt hos 426 patienter 75 år eller äldre.

Studier av Enviage i monoterapi har visat blodtryckssänkande effekter jämförbara med andra klasser av antihypertensiva medel, inklusive ACE-hämmare och ARB. Jämfört med ett diuretikum (hydroklortiazid) sänkte Enviage 300 mg det systoliska/diastoliska blodtrycket med 17,0/12,3 mmHg, jämfört med 14,4/10,5 mmHg för hydroklortiazid 25 mg efter 12 veckors behandling. Hos hypertoniker med diabetes var Enviage i monoterapi säkert och effektivt.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga där Enviage har kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid, ACE-hämmaren ramipril, kalciumflödeshämmaren amlodipin, ARB-medlet valsartan och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer tolererades väl. Enviage inducerade en additiv blodtryckssänkande effekt när det kombinerades med hydroklortiazid och med ramipril. Hos patienter som inte svarade tillräckligt på 5 mg av kalciumflödeshämmaren amlodipin sågs en blodtryckssänkande effekt vid tillägg av Enviage 150 mg som liknade den som uppnåddes genom att öka amlodipindosen till 10 mg. Lägre frekvens av ödem sågs dock (2,1 % för aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg, jämfört med 11,2 % för amlodipin 10 mg). Enviage visade en additiv antihypertensiv effekt tillsammans med ARB-medlet valsartan i den studie som designats speciellt för att undersöka effekten av kombinationsbehandling.

Hos överviktiga hypertoniker, som inte svarade tillräckligt på hydroklortiazid 25 mg, gav tilläggsbehandling med 300 mg Enviage en ytterligare blodtryckssänkning, som var jämförbar med tilläggsbehandling med irbesartan 300 mg eller amlodipin 10 mg. Hos hypertoniker med diabetes

erhölls en additiv blodtryckssänkning när Enviage gavs som tillägg till ramipril, medan kombinationen Enviage och ramipril visade lägre frekvens av hosta (1,8 %) än vid ramipril (4,7 %).

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvensen har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Kraftig hypotoni var mindre vanligt (0,1 %) hos patienter med okomplicerad hypertoni, som fick behandling med Enviage ensamt. Hypotoni var också mindre vanligt (< 1 %) vid kombinationsbehandling med andra antihypertensiva medel. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 3-månadersstudie hos 302 patienter med lätt, stabil hjärtsvikt, där alla behandlades med standardbehandling vid stabil hjärtsvikt tolererades tillägg av Enviage 150 mg väl. Nivåerna av natriuretisk peptid (BNP) reducerades med 25 % i behandlingsarmen med Enviage jämfört med placebo. Den kliniska betydelsen av denna reduktion är emellertid okänd.

I en 6-månadersstudie hos 599 patienter med hypertoni, typ 2-diabetes mellitus och nefropati, där alla behandlades med losartan 100 mg och optimal antihypertensiv underhållsbehandling, uppnåddes en 20 % reduktion av U-albumin/kreatininkvot (UACR) med tillägg av Enviage 300 mg jämfört med placebo, dvs från 58 mg/mmol till 46 mg/mmol. Andelen patienter som hade minst 50 % reduktion av basal UACR vid slutmålet var 24,7 % och 12,5 % för Enviage respektive placebo. Den kliniska betydelsen av en reduktion av UACR är inte fastställd i frånan av en effekt på blodtrycket. Enviage påverkade inte kreatinins serumkoncentration, men sattes i samband med en ökad frekvens (4,2 % jämfört med 1,9 % för placebo) av serumkaliumkoncentration $\geq 6,0$ mmol/l, även om detta inte var statistiskt signifikant.

Nyttoeffekterna av Enviage på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet samt skador på målorgan är för närvarande okända.

Kardiell elektrofysiologi

I en randomiserad, dubbelblind, placebojämförande och kontrollerad studie som använde standard- och Holter-EKG rapporterades ingen effekt på QT-intervallet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är 2-3 %. Måltider med ett högt fettinnehåll minskar $C_{\max}$ med 85 % och AUC med 70 %. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång om dagen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbindning är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och elimination

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel i feces (78 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittligt plasmaclearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet/Icke-linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 till 600 mg, resulterade en dubblering av dosen i en 2,3 och 2,6-faldig

ökning av AUC respektive $C_{\max}$. Vid steady-state kan icke-linjäriteten vara mer uttalad. De mekanismer som orsakat avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Egenskaper hos patienterna

Aliskiren är effektivt vid behandling en gång om dagen av vuxna hypertoniker, oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

AUC är 50 % högre hos äldre patienter (> 65 år) än hos yngre försökspersoner. Kön, vikt och etniskt ursprung har ingen klinisk relevant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren.

Aliskirens farmakokinetik har studerats hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens. De relativa AUC- och $C_{\max}$ -värdena för aliskiren hos studiepatienter med nedsatt njurfunktion låg på mellan 0,8 och dubbelt så höga nivåer som hos friska studiepatienter efter en engångsbehandling och vid steady state. Dessa förändringar som iaktagits stod dock inte i relation till allvarlighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Ingen justering av den initiala dosen av Enviage krävs hos patienter med lätt till gravt nedsatt njurfunktion, men försiktighet bör iaktas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Aliskirens farmakokinetik påverkades inte signifikant hos patienter med lätt till svår leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av aliskiren hos patienter med lätt till svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eventuell karcinogenicitet har bedömts i en 2-årsstudie på råtta och i en 6-månaders, transgen studie på mus. Ingen karcinogenicitet har upptäckts. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cecal adenokarcinom har noterats hos råtta vid en dos om 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Även om aliskiren har en känd retningsförmåga betraktades de säkerhetsmarginaler som erhållits hos människa vid dosen 300 mg i en studie på friska frivilliga som tillräckliga vid 9-11-faldighet, baserat på koncentrationerna i feces, eller vid 6-faldighet, baserat på koncentrationerna i slemhinnorna, i jämförelse med 250 mg/kg/dag i karcinogenicitetsstudien på råtta.

Aliskiren saknade mutagen potential i mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. Prövningarna inkluderade *in vitro*-tester på bakterie- och däggdjursceller samt *in vivo*-bedömningar på råtta.

Reproduktionstoxikologiska studier med aliskiren visade inte några tecken på toxicitet eller teratogenicitet hos embryo/foster vid doser upp till 600 mg/kg/dag på råtta eller 100 mg/kg/dag på kanin. Fertiliteten och prenatal/postnatal utveckling var opåverkade hos råtta vid doser upp till 250 mg/kg/dag. Doserna på råtta och kanin gav 1-4 respektive 5 gånger högre systemisk exponering än maximalt rekommenderad dos till människa (300 mg).

Farmakologiska säkerhetsstudier avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Krospovidon
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Hypromellos
Makrogol
Talk
Svart järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar i PA/Aluminium/PVC

Förpackningar innehållande 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter.

Förpackningar innehållande 84 (3x28), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter är multiförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/406/001-010

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

22.08.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enviage 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ljust röd, bikonvex, oval tablett, präglad med "IU" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

4.3 Dosering och administreringssätt

Rekommenderad dos av Enviage är 150 mg en gång om dagen. Hos patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll av blodtrycket, kan dosen ökas till 300 mg en gång om dagen.

Den antihypertensiva effekten inträffar huvudsakligen inom två veckor (85-90 %) efter start av behandling med 150 mg en gång om dagen.

Enviage kan användas ensamt eller i kombination med andra antihypertensiva medel (se avsnitten 4.4 och 5.1).

Enviage skall tas en gång dagligen tillsammans med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Grapefruktjuice skall inte tas tillsammans med Enviage.

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter (över 65 år)

Ingen justering av den initiala dosen krävs för äldre patienter.

Barn (yngre än 18 år)

Enviage rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Angioödem i samband med tidigare behandling med aliskiren.

Under andra och tredje trimestern vid graviditet (se avsnitt 4.6).

Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin, en mycket kraftig hämmare av P-gp och andra kraftiga hämmare av P-gp (kinidin, verapamil), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter som får andra läkemedel som hämmar renin-angiotensinsystemet (RAS), och/eller de som har nedsatt njurfunktion och/eller diabetes mellitus, löper en ökad risk för hyperkalemi under behandling med aliskiren.

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med allvarlig, kronisk hjärtsvikt (New York Heart Association- [NYHA-] grad III-IV).

Om kraftig och ihållande diarré uppstår bör behandlingen med Enviage avbrytas.

Angioödem

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, har angioödem rapporterats hos patienter som behandlats med aliskiren. Om angioödem inträffar, skall behandling med Enviage upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas skall adrenalin ges. Dessutom skall nödvändiga åtgärder vidtas för att säkerställa patientens luftvägar.

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Hos markant dehydrerade patienter och/eller patienter med markanta natriumförluster (t ex de som får höga doser av diuretika) kan symtomatisk hypotoni inträffa efter start av behandling med Enviage. Detta tillstånd skall åtgärdas före administrering av Enviage eller också skall behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning.

Nedsatt njurfunktion

Kliniska studier av Enviage har inte utförts på hypertoniker med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatininvärde $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinnor och $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos män och/eller uppskattad glomerulär filtreringshastighet (GFR) $< 30 \text{ ml/minut}$), patienter som tidigare genomgått dialysbehandling eller visat tecken på njursyndrom eller renovaskulär hypertoni. Försiktighet skall iaktas hos hypertoniker med gravt nedsatt njurfunktion, på grund av bristen på säkerhetsinformation om Enviage.

Liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, bör man vara försiktig när aliskiren ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar, osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom eller njursjukdom. Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer, bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Njurartärstenos

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Enviage på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenosis vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar skall behandlingen avbrytas.

Måttliga hämmare av P-gp

Samtidig behandling med aliskiren 300 mg och ketokonazol 200 mg resulterade i en 76 % ökning av AUC för aliskiren, men hämmare av P-gp t ex ketokonazol förväntas öka vävnadskoncentrationerna

mer än plasmakoncentrationerna. Försiktighet skall därför iakttas vid samtidig behandling med aliskiren och måttliga hämmare av P-gp t ex ketokonazol (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enviage har inga kända kliniskt relevanta interaktioner med läkemedel som vanligen används vid behandling av hypertoni eller diabetes.

Substanter som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier inkluderar acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, ramipril och hydroklortiazid. Inga interaktioner har identifierats.

Samtidig administrering av aliskiren och antingen valsartan ($\downarrow$ 28 %), metformin ($\downarrow$ 28 %), amlodipin ($\uparrow$ 29 %) eller cimetidin ($\uparrow$ 19 %) ledde till förändrade $C_{\max}$ - eller AUC-värden för Enviage om 20-30 %. Vid administrering tillsammans med atorvastatin ökade AUC- och $C_{\max}$ -värdena för Enviage vid steady state med 50 %. Samtidig administrering av Enviage hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken hos atorvastatin, valsartan, metformin eller amlodipin. Därför behöver inte dosen justeras för Enviage eller dessa samtidigt administrerade läkemedel.

Enviage kan minska biotillgängligheten något för digoxin.

Preliminära data pekar på att irbesartan kan minska AUC och $C_{\max}$ för Enviage.

Hos försöksdjur har det visat sig att P-gp är av avgörande betydelse för Enviage biotillgänglighet. P-gp-inducerare (johannesört, rifampicin) kan därför minska biotillgängligheten för Enviage.

CYP450-interaktioner

Aliskiren hämmar inte CYP450-isoenzymerna CYP1A2, 2C8, 2C9, C19, 2D6, 2E1 och 3A. Aliskiren inducerar inte CYP3A4. Därför förväntas inte aliskiren påverka den systemiska tillgängligheten av substanser som hämmar, inducerar eller metaboliseras av dessa enzymer. Aliskiren metaboliseras minimalt av cytokrom P450-enzymerna. Därför förväntas inga interaktioner på grund av hämning eller inducering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hämmare påverkar emellertid även ofta P-gp. En ökad exponering för aliskiren kan därför förväntas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, som även hämmar P-gp (se Interaktioner med P-glykoprotein nedan).

Interaktioner med P-glykoprotein

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren. Inducerare av P-gp (Johannesört, rifampicin) skulle därför kunna minska biotillgängligheten av Enviage. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka vävnad-till-plasmakoncentrationsförhållandena. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

Substrat för eller svaga hämmare av P-gp

Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och $C_{\max}$ för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %.

Måttliga hämmare av P-gp

Samtidig behandling med ketokonazol (200 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 80 % ökning av plasmanivåerna för aliskiren (AUC och $C_{\max}$). Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har

tolereras väl i kontrollerade kliniska studier. Hämmare av P-gp förväntas ändå öka vävnadskoncentrationerna mer än plasmakoncentrationerna. Försiktighet skall därför iakttas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol eller andra måttliga hämmare av P-gp (itraconazol, klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

Kraftiga hämmare av P-gp

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar $C_{\max}$ för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Furosemid

När aliskiren gavs tillsammans med furosemid minskade AUC- och $C_{\max}$ -värdena för furosemid med 28 % respektive 49 %. Övervakning av effekterna rekommenderas därför vid behandlingsstart och vid justering av dosen av furosemid, för att undvika eventuellt underutnyttjande i kliniska situationer med övermängd av vätska.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID)

Liksom andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling med aliskiren och NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför kräver kombinationen av aliskiren med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

Kalium och kaliumsparande diuretika

Baserat på erfarenheterna från användning av andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan kaliumvärdet i serum öka vid samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar som innehåller kalium eller andra substanser som kan öka kaliumnivåerna i serum (t ex heparin). Om samtidig behandling med dessa läkemedel är nödvändig skall försiktighet iakttas.

Grapefruktjuice

På grund av avsaknad av data kan en eventuell interaktion inte uteslutas mellan grapefruktjuice och aliskiren. Grapefruktjuice skall inte tas tillsammans med Enviage.

Warfarin

Enviage effekter på farmakokinetiken för warfarin har inte utvärderats.

Födointag

Måltider med ett högt fettinnehåll har visat sig minska absorptionen av Enviage avsevärt.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Enviage har inte visat teratogen effekt hos ratta eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på RAS har orsakat grava fostermissbildningar och neonatal död. Liksom andra läkemedel som verkar direkt på RAS skall Enviage inte användas under första trimestern av graviditeten eller av kvinnor som planerar graviditet och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3). Vid förskrivning av läkemedel som verkar på RAS till kvinnor i fertil ålder bör läkaren informera om de potentiella riskerna med detta läkemedel under graviditet. Om graviditet upptäcks under behandlingens gång bör Enviage således utsättas.

Amning

Det är inte känt om aliskiren utsöndras i human bröstmjolk. Enviage har återfunnits i mjölken hos diande råttor. Användning av Enviage är därför inte att rekommendera till kvinnor som ammar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste dock hänsyn tas till att yrsel eller trötthet emellanåt kan uppträda när man tar läkemedel mot hypertoni. Enviage har försumbar påverkan på förmågan att köra och använda maskiner.

4.9 Biverkningar

Säkerheten hos Enviage har studerats hos fler än 7 800 patienter, varav fler än 2 300 har behandlats i över 6 månader och fler än 1 200 i över 1 år. Förekomsten av biverkningar visade inte något samband med kön, ålder, BMI, ras eller etnisk tillhörighet. Behandling med Enviage resulterade i en total förekomst av biverkningar som liknade den som sågs vid placebo i doser upp till 300 mg. Biverkningarna var vanligen lätta och övergående till sin natur och krävde endast sällan utsättande av behandlingen. Den vanligaste biverkningen är diarré.

Förekomsten av hosta var likartad hos patienter som fick placebo (0,6 %) och hos dem som fick Enviage (0,9 %).

Biverkningarna i Tabell 1 är indelade enligt följande konvention om frekvens, de vanligaste först: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), inkluderande enstaka rapporter. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

Magtarmkanalen	
Vanlig:	Diarré
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanlig:	Utslag
Sällsynta:	Angioödem

Angioödem har förekommit vid behandling med Enviage. I kontrollerade kliniska studier har angioödem förekommit i sällsynta fall under behandling med Enviage i en omfattning som är jämförbar med placebo- eller hydroklortiazidbehandling. Fall av angioödem har också rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning (ingen känd frekvens). Om några tecken uppstår som tyder på en allergisk reaktion (framförallt svårigheter att andas eller svälja, svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga) ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Laboratoriefynd

I kontrollerade kliniska prövningar med Enviage var kliniskt relevanta förändringar i de vanliga laboratorieparametrarna mindre vanliga. I kliniska studier på hypertoniker hade Enviage inga kliniskt viktiga effekter på total kolesterol, HDL-C, fastetriglycerider, fasteglukos eller urinsyra.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i hemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter utsatte behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedel som verkar på renin-angiotensinsystemet, såsom angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) och angiotensinreceptorblockerare.

Serumkalium: Serumkaliumökningarna var mindre och sällan förekommande hos patienter med essentiell hypertoni, som fick behandling med Enviage ensamt (0,9 % jämfört med 0,6 % för placebo). I en studie där Enviage gavs i kombination med en ACE-hämmare till diabetiker ökade dock serumkaliumvärdena mer frekvent (5,5 %). Liksom alla läkemedel som verkar på RAS är därför gängse övervakning av elektrolytvärdena och njurfunktionen tillrådligt hos patienter med diabetes mellitus, njursjukdom eller hjärtsvikt.

Vid uppföljning efter godkännandet för försäljning har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data om överdosering på människa. Det vanligaste tecknet på överdosering torde vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt. Om symtomatisk hypotoni skulle inträffa bör stödjande behandling insättas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Reninhämmare, ATC-kod C09XA02

Aliskiren är en oralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant renin.

Genom hämning av enzymet renin hämmar aliskiren RAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedel som hämmar RAS (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med 50-80 % vid behandling av hypertoniker med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva medel. Den kliniska betydelsen av skillnaderna i PRA-effekt är för närvarande inte känd.

Hypertoni

Hos hypertoniker som fick 150 mg och 300 mg Enviage en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket, vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med genomsnittligt maximal-dal-förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten styrktes under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Enviage har studerats hos 1 864 patienter 65 år eller äldre samt hos 426 patienter 75 år eller äldre.

Studier av Enviage i monoterapi har visat blodtryckssänkande effekter jämförbara med andra klasser av antihypertensiva medel, inklusive ACE-hämmare och ARB. Jämfört med ett diuretikum (hydroklortiazid) sänkte Enviage 300 mg det systoliska/diastoliska blodtrycket med 17,0/12,3 mmHg, jämfört med 14,4/10,5 mmHg för hydroklortiazid 25 mg efter 12 veckors behandling. Hos hypertoniker med diabetes var Enviage i monoterapi säkert och effektivt.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga där Enviage har kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid, ACE-hämmaren ramipril, kalciumflödeshämmaren amlodipin, ARB-medlet valsartan och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer tolererades väl. Enviage inducerade en additiv blodtryckssänkande effekt när det kombinerades med hydroklortiazid och med ramipril. Hos patienter som inte svarade tillräckligt på 5 mg av kalciumflödeshämmaren amlodipin sågs en blodtryckssänkande effekt vid tillägg av Enviage 150 mg som liknade den som uppnåddes genom att öka amlodipindosen till 10 mg. Lägre frekvens av ödem sågs dock (2,1 % för aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg, jämfört med 11,2 % för amlodipin 10 mg). Enviage visade en additiv antihypertensiv effekt tillsammans med ARB-medlet valsartan i den studie som designats speciellt för att undersöka effekten av kombinationsbehandling.

Hos överviktiga hypertoniker, som inte svarade tillräckligt på hydroklortiazid 25 mg, gav tilläggsbehandling med 300 mg Enviage en ytterligare blodtryckssänkning, som var jämförbar med tilläggsbehandling med irbesartan 300 mg eller amlodipin 10 mg. Hos hypertoniker med diabetes

erhölls en additiv blodtryckssänkning när Enviage gavs som tillägg till ramipril, medan kombinationen Enviage och ramipril visade lägre frekvens av hosta (1,8 %) än vid ramipril (4,7 %).

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvensen har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Kraftig hypotoni var mindre vanligt (0,1 %) hos patienter med okomplicerad hypertoni, som fick behandling med Enviage ensamt. Hypotoni var också mindre vanligt (< 1 %) vid kombinationsbehandling med andra antihypertensiva medel. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 3-månadersstudie hos 302 patienter med lätt, stabil hjärtsvikt, där alla behandlades med standardbehandling vid stabil hjärtsvikt tolererades tillägg av Enviage 150 mg väl. Nivåerna av natriuretisk peptid (BNP) reducerades med 25 % i behandlingsarmen med Enviage jämfört med placebo. Den kliniska betydelsen av denna reduktion är emellertid okänd.

I en 6-månadersstudie hos 599 patienter med hypertoni, typ 2-diabetes mellitus och nefropati, där alla behandlades med losartan 100 mg och optimal antihypertensiv underhållsbehandling, uppnåddes en 20 % reduktion av U-albumin/kreatininkvot (UACR) med tillägg av Enviage 300 mg jämfört med placebo, dvs från 58 mg/mmol till 46 mg/mmol. Andelen patienter som hade minst 50 % reduktion av basal UACR vid slutmålet var 24,7 % och 12,5 % för Enviage respektive placebo. Den kliniska betydelsen av en reduktion av UACR är inte fastställd i frånan av en effekt på blodtrycket. Enviage påverkade inte kreatinins serumkoncentration, men sattes i samband med en ökad frekvens (4,2 % jämfört med 1,9 % för placebo) av serumkaliumkoncentration $\geq 6,0$ mmol/l, även om detta inte var statistiskt signifikant.

Nyttoeffekterna av Enviage på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet samt skador på målorgan är för närvarande okända.

Kardiell elektrofysiologi

I en randomiserad, dubbelblind, placebojämförande och kontrollerad studie som använde standard- och Holter-EKG rapporterades ingen effekt på QT-intervallet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är 2-3 %. Måltider med ett högt fettinnehåll minskar $C_{\max}$ med 85 % och AUC med 70 %. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång om dagen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbindning är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och elimination

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel i feces (78 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittligt plasmaclearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet/Icke-linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 till 600 mg, resulterade en dubblering av dosen i en 2,3 och 2,6-faldig

ökning av AUC respektive $C_{\max}$. Vid steady-state kan icke-linjäriteten vara mer uttalad. De mekanismer som orsakat avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Egenskaper hos patienterna

Aliskiren är effektivt vid behandling en gång om dagen av vuxna hypertoniker, oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

AUC är 50 % högre hos äldre patienter (> 65 år) än hos yngre försökspersoner. Kön, vikt och etniskt ursprung har ingen klinisk relevant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren.

Aliskirens farmakokinetik har studerats hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens. De relativa AUC- och $C_{\max}$ -värdena för aliskiren hos studiepatienter med nedsatt njurfunktion låg på mellan 0,8 och dubbelt så höga nivåer som hos friska studiepatienter efter en engångsbehandling och vid steady state. Dessa förändringar som iaktagits stod dock inte i relation till allvarlighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Ingen justering av den initiala dosen av Enviage krävs hos patienter med lätt till gravt nedsatt njurfunktion, men försiktighet bör iakttas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Aliskirens farmakokinetik påverkades inte signifikant hos patienter med lätt till svår leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av aliskiren hos patienter med lätt till svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eventuell karcinogenicitet har bedömts i en 2-årsstudie på råtta och i en 6-månaders, transgen studie på mus. Ingen karcinogenicitet har upptäckts. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cecal adenokarcinom har noterats hos råtta vid en dos om 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Även om aliskiren har en känd retningsförmåga betraktades de säkerhetsmarginaler som erhållits hos människa vid dosen 300 mg i en studie på friska frivilliga som tillräckliga vid 9-11-faldighet, baserat på koncentrationerna i feces, eller vid 6-faldighet, baserat på koncentrationerna i slemhinnorna, i jämförelse med 250 mg/kg/dag i karcinogenicitetsstudien på råtta.

Aliskiren saknade mutagen potential i mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. Prövningarna inkluderade *in vitro*-tester på bakterie- och däggdjursceller samt *in vivo*-bedömningar på råtta.

Reproduktionstoxikologiska studier med aliskiren visade inte några tecken på toxicitet eller teratogenicitet hos embryo/foster vid doser upp till 600 mg/kg/dag på råtta eller 100 mg/kg/dag på kanin. Fertiliteten och prenatal/postnatal utveckling var opåverkade hos råtta vid doser upp till 250 mg/kg/dag. Doserna på råtta och kanin gav 1-4 respektive 5 gånger högre systemisk exponering än maximalt rekommenderad dos till människa (300 mg).

Farmakologiska säkerhetsstudier avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Krospovidon
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Hypromellos
Makrogol
Talk
Svart järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar i PA/Aluminium/PVC

Förpackningar innehållande 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter.

Förpackningar innehållande 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter är multiförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/406/011-020

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

22.08.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Farmakovigilans system

MAH måste säkerställa att farmakovigilans systemet, beskrivet i version 8.0 i modul 1.8.1 i Ansökan om nytt godkännande finns och fungerar före och under tiden produkten finns på marknaden.

Plan för riskhantering

Innehavaren av godkännandet för försäljning förbinder sig att genomföra de studier samt de ytterligare aktiviteter inom biverkningsövervakning som anges i planen för biverkningsövervakning, som överenskommet i version 30 maj 2007 av planen för riskhantering i Modul 1.8.2. av ansökan om godkännande för försäljning och all ytterligare uppdateringar av planen för riskhantering överenskomna med CHMP.

I enlighet med CHMP:s riktlinje för riskhanteringssystem för läkemedel för humant bruk, ska en uppdaterad plan för riskhantering tillhandahållas samtidigt som nästa periodiska säkerhetsuppdateringsrapport (PSUR).

Dessutom ska en uppdaterad plan för riskhantering sändas in

- När ny information erhålls, som kan påverka den aktuella säkerhetsspecifikationen, planen för biverkningsövervakning eller aktiviteter inom riskminimering.
- Inom 60 dagar efter en betydelsefull (biverkningsövervaknings- eller riskminimerings-) milstolpe har nåtts.
- På begäran av EMEA.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**VIKBAR KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Enviage 150 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Enviage 150 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****BLISTER (KALENDER)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Enviage 150 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Enviage 150 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
28 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 28 tabletter.
49 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Enviage 150 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Enviage 150 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

84 filmdragerade tabletter
Multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 28 tabletter.
98 filmdragerade tabletter
Multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
280 filmdragerade tabletter
Multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Enviage 150 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**VIKBAR KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Enviage 300 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

7 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Enviage 300 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****BLISTER (KALENDER)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Enviage 300 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Enviage 300 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.
28 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 28 tabletter.
30 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 30 tabletter.
49 filmdragerade tabletter
Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Enviage 300 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Enviage 300 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

84 filmdragerade tabletter
Multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 28 tabletter.
90 filmdragerade tabletter
Multipack om 3 förpackningar, vardera innehållande 30 tabletter.
98 filmdragerade tabletter
Multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.
280 filmdragerade tabletter
Multipack om 20 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Enviage 300 mg

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Enviage 150 mg filmdragerade tabletter

Aliskiren

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Enviage är och vad det används för
2. Innan du tar Enviage
3. Hur du tar Enviage
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Enviage ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD ENVIAGE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Enviage tillhör en ny läkemedelsklass som kallas reninhämmare. Enviage hjälper till att sänka högt blodtryck. Reninhämmare minskar mängden angiotensin II som kroppen kan producera. Angiotensin II drar ihop blodkärlen, vilket ökar blodtrycket. Genom att minska mängden angiotensin II kan blodkärlen slappna av, och blodtrycket sänks.

Högt blodtryck ökar belastningen på hjärtat och blodkärlen. Om detta fortsätter under en längre tid kan blodkärlen i hjärnan, hjärtat och njurarna skadas och leda till stroke, hjärtsvikt, hjärtattack eller njursvikt. Genom att sänka blodtrycket till normal nivå minskar risken för att få dessa sjukdomar.

2. INNAN DU TAR ENVIAGE

Ta inte Enviage

- om du är allergisk (överkänslig) mot aliskiren eller mot något av övriga innehållsämnen i Enviage. Om du tror att du kan vara allergisk, fråga läkare om råd.
- om du redan har upplevt angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och / eller tunga) när du tar aliskiren.
- under de sista sex månaderna av graviditeten eller om du ammar, se ”Graviditet och amning”.
- om du tar ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning eller för andra åkommor, t ex reumatoid artrit eller atopisk dermatit) eller verapamil (ett läkemedel för behandling av högt blodtryck, för att korrigera hjärtrytmen eller för behandling av angina pectoris) eller kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytmen).

Var särskilt försiktig med Enviage

- om du tar diuretikum (en typ av läkemedel som också kallas för ”vattendrivande” tabletter, som ökar mängden urin du producerar).
- om du har nedsatt njurfunktion.
- om du upplever angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och / eller tunga).

Om något av ovanstående stämmer in på dig, tala med läkare innan du tar Enviage.

Användning av Enviage till barn och ungdomar rekommenderas inte.
Det finns inga särskilda dosrekommendationer för patienter som är 65 år eller äldre.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder om du tar någon av följande läkemedel:

- läkemedel som ökar mängden kalium i ditt blod. Dessa inkluderar kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott.
- furosemid, ett läkemedel som tillhör gruppen diuretika, eller "vattendrivande" tabletter, som används för att öka mängden urin du producerar.
- ketokonazol, ett läkemedel som används för att behandla svampinfektioner.
- vissa typer av smärtstillande medel som kallas icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Intag av Enviage med mat och dryck

Du bör ta Enviage tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du skall inte ta Enviage tillsammans med grapefruktjuice.

Graviditet och amning

Ta inte Enviage om du är gravid. Det är viktigt att du omedelbart talar med din läkare om du tror att du kan vara gravid eller om du planerar graviditet. Amma inte om du tar Enviage.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr, vilket kan påverka din förmåga att koncentrera dig. Innan du kör ett fordon, använder verktyg eller maskiner eller deltar i andra aktiviteter som kräver koncentration bör du veta hur du reagerar på Enviage.

3. HUR DU TAR ENVIAGE

Ta alltid Enviage enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Människor med högt blodtryck känner ofta inte av några symtom på detta. Många kan känna sig helt som vanligt. Det är mycket viktigt att du tar detta läkemedel exakt som läkaren sagt, för att få bästa resultat och minska risken för biverkningar. Kom till dina avtalade läkarbesök även om du känner dig bra.

Vanlig startdos är en tablett om 150 mg en gång om dagen.

Beroende på hur du svarar på behandlingen kan läkaren ordinera en högre dos, en tablett om 300 mg en gång om dagen. Läkaren kan ordinera Enviage i kombination med andra läkemedel som används för att behandla högt blodtryck.

Administreringssätt

Det rekommenderas att du tar tabletterna tillsammans med lite vatten. Du bör ta Enviage tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du skall inte ta Enviage tillsammans med grapefruktjuice.

Om du har tagit för stor mängd av Enviage

Om du av misstag har tagit för många tabletter av Enviage, rådfråga läkare omedelbart. Du kan behöva läkartillsyn.

Om du har glömt att ta Enviage

Om du glömmet att ta en dos av Enviage, ta tabletten så snart du kommer ihåg och ta sedan nästa dos i vanlig tid. Om det emellertid snart är dags att ta nästa dos, ta bara nästa dos i vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Enviage orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 patienter): Diarré.

Mindre vanliga (förekommer hos färre än 1 av 100 patienter): Hudutslag.

Sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 1 000 patienter): Angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och / eller tunga).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Njurproblem.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR ENVIAGE SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisteret. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är aliskiren (som hemifumarat) 150 mg.
- Övriga innehållsämnen är kros повідon, hypromellos, magnesiumstearat, makrogol, mikrokristallin cellulosa, повідon, kolloidal vattenfri kiseldioxid, talk, titandioxid (E 171), svart järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enviage 150 mg filmdragerade tabletter är ljusrosa, välvda, runda tabletter, präglade med "IL" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Enviage finns i förpackningar om 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. Förpackningar om 84 (3x28), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter är multipack. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

Denna bipacksedel godkändes senast

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Enviage 300 mg filmdragerade tabletter

Aliskiren

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Enviage är och vad det används för
2. Innan du tar Enviage
3. Hur du tar Enviage
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Enviage ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD ENVIAGE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Enviage tillhör en ny läkemedelsklass som kallas reninhämmare. Enviage hjälper till att sänka högt blodtryck. Reninhämmare minskar mängden angiotensin II som kroppen kan producera. Angiotensin II drar ihop blodkärlen, vilket ökar blodtrycket. Genom att minska mängden angiotensin II kan blodkärlen slappna av, och blodtrycket sänks.

Högt blodtryck ökar belastningen på hjärtat och blodkärlen. Om detta fortsätter under en längre tid kan blodkärlen i hjärnan, hjärtat och njurarna skadas och leda till stroke, hjärtsvikt, hjärtattack eller njursvikt. Genom att sänka blodtrycket till normal nivå minskar risken för att få dessa sjukdomar.

2. INNAN DU TAR ENVIAGE

Ta inte Enviage

- om du är allergisk (överkänslig) mot aliskiren eller mot något av övriga innehållsämnen i Enviage. Om du tror att du kan vara allergisk, fråga läkare om råd.
- om du redan har upplevt angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och / eller tunga) när du tar aliskiren.
- under de sista sex månaderna av graviditeten eller om du ammar, se ”Graviditet och amning”.
- om du tar ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning eller för andra åkommor, t ex reumatoid artrit eller atopisk dermatit) eller verapamil (ett läkemedel för behandling av högt blodtryck, för att korrigera hjärtrytmen eller för behandling av angina pectoris) eller kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytmen).

Var särskilt försiktig med Enviage

- om du tar diuretikum (en typ av läkemedel som också kallas för ”vattendrivande” tabletter, som ökar mängden urin du producerar).
- om du har nedsatt njurfunktion.
- om du upplever angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och / eller tunga).

Om något av ovanstående stämmer in på dig, tala med läkare innan du tar Enviage.

Användning av Enviage till barn och ungdomar rekommenderas inte.
Det finns inga särskilda dosrekommendationer för patienter som är 65 år eller äldre.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder om du tar någon av följande läkemedel:

- läkemedel som ökar mängden kalium i ditt blod. Dessa inkluderar kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott.
- furosemid, ett läkemedel som tillhör gruppen diuretika, eller "vattendrivande" tabletter, som används för att öka mängden urin du producerar.
- ketokonazol, ett läkemedel som används för att behandla svampinfektioner.
- vissa typer av smärtstillande medel som kallas icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Intag av Enviage med mat och dryck

Du bör ta Enviage tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du skall inte ta Enviage tillsammans med grapefruktjuice.

Graviditet och amning

Ta inte Enviage om du är gravid. Det är viktigt att du omedelbart talar med din läkare om du tror att du kan vara gravid eller om du planerar graviditet. Amma inte om du tar Enviage.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr, vilket kan påverka din förmåga att koncentrera dig. Innan du kör ett fordon, använder verktyg eller maskiner eller deltar i andra aktiviteter som kräver koncentration bör du veta hur du reagerar på Enviage.

3. HUR DU TAR ENVIAGE

Ta alltid Enviage enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Människor med högt blodtryck känner ofta inte av några symtom på detta. Många kan känna sig helt som vanligt. Det är mycket viktigt att du tar detta läkemedel exakt som läkaren sagt, för att få bästa resultat och minska risken för biverkningar. Kom till dina avtalade läkarbesök även om du känner dig bra.

Vanlig startdos är en tablett om 150 mg en gång om dagen.

Beroende på hur du svarar på behandlingen kan läkaren ordinera en högre dos, en tablett om 300 mg en gång om dagen. Läkaren kan ordinera Enviage i kombination med andra läkemedel som används för att behandla högt blodtryck.

Administreringssätt

Det rekommenderas att du tar tabletterna tillsammans med lite vatten. Du bör ta Enviage tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du skall inte ta Enviage tillsammans med grapefruktjuice.

Om du har tagit för stor mängd av Enviage

Om du av misstag har tagit för många tabletter av Enviage, rådfråga läkare omedelbart. Du kan behöva läkartillsyn.

Om du har glömt att ta Enviage

Om du glömmet att ta en dos av Enviage, ta tabletten så snart du kommer ihåg och ta sedan nästa dos i vanlig tid. Om det emellertid snart är dags att ta nästa dos, ta bara nästa dos i vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Enviage orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 patienter): Diarré.

Mindre vanliga (förekommer hos färre än 1 av 100 patienter): Hudutslag.

Sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 1 000 patienter): Angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och / eller tunga).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Njurproblem.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR ENVIAGE SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisteret. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är aliskiren (som hemifumarat) 300 mg.
- Övriga innehållsämnen är kros повідon, hypromellos, magnesiumstearat, makrogol, mikrokristallin cellulosa, повідon, kolloidal vattenfri kiseldioxid, talk, titandioxid (E 171), svart järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enviage 300 mg filmdragerade tabletter är ljus röda, välvda, ovala tabletter, präglade med "IU" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Enviage finns i förpackningar om 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. Förpackningar om 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) eller 280 (20x14) tabletter är multiförpackningar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Denna bipacksedel godkändes senast

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning