

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Riprazo 150 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 150 mg (jako aliskiren-fumarát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Světlerůžové, bikonvexní, kulaté tablety s potiskem "IL" na jedné straně a "NVR" na straně druhé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Riprazo je 150 mg jednou denně. U pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven, může být dávka zvýšena na 300 mg jednou denně.

Antihypertenzní účinek je přítomen v dostatečné míře (85-90 %) za dva týdny po zahájení léčby dávkou 150 mg jednou denně.

Riprazo může být podáván samotný nebo v kombinaci s jinými antihypertenzními přípravky s výjimkou použití v kombinaci s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz bod 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz bod 4.4 a 5.2). Riprazo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Současné podání Riprazo s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz bod 4.3).

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava počáteční dávky (viz bod 5.2).

##### *Starší pacienti ve věku 65 let a více*

Doporučená počáteční dávka aliskirenu u starších pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Riprazo u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé a zapíjejí se trochou vody. Přípravek Riprazo by měl být užíván jednou denně s malým množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Grapefruitová šťáva by neměla být podávána současně s přípravkem Riprazo (viz bod 4.5).

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Dědičný nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itakonazolem, dvěma silnými P-gp inhibitory, a jinými účinnými P-gp inhibitory (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání Riprazo s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz bod 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Obecně

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Riprazo ukončena (viz bod 4.8).

Aliskiren má být užíván s opatrností u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním (New York Heart Association [NYHA] funkční třída III-IV).

#### Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, mozková mrtvice, hyperkalémie a změny funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron kombinací aliskirenu s inhibítorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin II (ARB) se proto nedoporučuje.

Užití aliskirenu v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz bod 4.3).

#### Anafylaktické reakce a angioedém

Během post-marketingového sledování byly při léčbě aliskirenem pozorovány anafylaktické reakce (viz bod 4.8). U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka), stejně tak jako u jiných léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzinový systém.

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru) (viz bod 4.8).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB (viz bod 4.8). Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů predisponovaných k hypersenzitivitě.

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytnou anafylaktické reakce nebo angioedém, musí být léčba přípravkem Riprazo okamžitě ukončena a musí být zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Pacienti musí být informováni o nutnosti hlásit lékaři jakékoli známky nasvědčující alergickým reakcím, zejména obtížné dýchání nebo polykání, otok tváří, končetin, očí, rtů nebo jazyka. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, musí být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

#### Pacienti s deplecí sodíku a sníženým cirkulačním objemem

U pacientů s výrazným snížením cirkulačního objemu a/nebo deplecí solí (např. pacienti užívající vysoké dávky diuretik) by se mohla po zahájení léčby přípravkem Riprazo objevit symptomatická hypotenze. Tento stav by měl být upraven před podáním přípravku Riprazo nebo by léčba měla být zahájena pod přísným lékařským dohledem.

#### Porucha funkce ledvin

V klinických studiích nebyl Riprazo zkoumán u pacientů s hypertenzí, kteří trpěli závažnou poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  nebo  $1,70 \text{ mg/dl}$  u žen a  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  nebo  $2,00 \text{ mg/dl}$  u mužů a/nebo  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), s dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndromem nebo renovaskulární hypertenzí. Riprazo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Opatrnosti je zapotřebí, stejně tak jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzinový systém, pokud je aliskiren podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolemie (např. v důsledku ztráty krve, závažného nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. Současné podání aliskirenu s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). V post-marketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem musí být okamžitě ukončena.

Po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů.

#### Stenóza renální arterie

Data z kontrolované klinické studie o podávání přípravku Riprazo pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny nejsou dostupná. Přesto, stejně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzinový systém, existuje zvýšené riziko závažné hypotenze a renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. U těchto pacientů je zapotřebí opatrnosti. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba musí být ukončena.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Kontraindikované (viz bod 4.3)

#### *Dvojitá blokáda RAAS*

Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

#### *Silné inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)*

Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávkě aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu  $C_{\max}$  přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a  $C_{\max}$  5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

### Nedoporučené (viz bod 4.2)

#### *Grapefruitová šťáva*

Podání grapefruitové šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a  $C_{\max}$  aliskirenu. Při současném podání s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61% a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38%. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že grapefruitová šťáva inhibuje polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být grapefruitová šťáva podávána současně s Riprazo.

### Nutná obezřetnost při současném podání

#### *Interakce P-gp*

V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) sledován jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu. Rifampicin, který je induktorem P-gp, snižoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu přibližně o 50%. Jiné induktory P-gp (třezalka tečkovaná) mohou snížit biologickou dostupnost přípravku Riprazo. Ačkoliv toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a P-gp inhibitory mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou P-gp inhibitory více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

#### *Středně silné inhibitory P-gp*

Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76%, respektive 97% zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích sledován jako dobře tolerovaný.

Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižuje exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

#### *Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku*

Současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin) může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

### *Nesteroidní antirevmatika (NSAID)*

Stejně jako jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání kombinace aliskirenu s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

### *Furosemid*

Pokud byl aliskiren podáván souběžně s furosemidem, byly AUC a  $C_{max}$  furosemidu sníženy o 28 % a 49 %. Z tohoto důvodu se doporučuje monitorování účinků při zahájení léčby a úpravě dávek furosemidu, aby se u klinických stavů s nadměrnou objemovou zátěží zabránilo možnému relativnímu poddávkování.

### *Warfarin*

Účinky přípravku Riprazo na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

### *Interakce s potravou*

Potrava (s nízkým nebo vysokým obsahem tuku) značně snížila absorpci přípravku Riprazo (viz bod 4.2).

### Bez interakcí

- Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích a se kterými nebyly nalezeny interakce, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, alopurinol, isosorbid-mononitrát a hydrochlorothiazid.
- Souběžné podávání aliskirenu buď s metforminem (↓28 %), amlodipinem (↑29 %) nebo cimetidinem (↑19 %) mělo za následek změny mezi 20 % a 30 % v  $C_{max}$  nebo AUC přípravku Riprazo. Při podávání s atorvastatinem se AUC a  $C_{max}$  přípravku Riprazo v rovnovážném stavu zvýšily o 50 %. Souběžné podávání přípravku Riprazo nemělo významný vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, metforminu nebo amlodipinu. Výsledkem je zjištění, že pro přípravek Riprazo a tyto souběžně podávané léčivé přípravky není nutná úprava dávkování.
- Přípravek Riprazo může nepatrně snížit biologickou dostupnost digoxinu a verapamilu.

### *Interakce CYP450*

Aliskiren neinhibuje isoenzymy CYP 450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Proto se neočekává, že by aliskiren ovlivňoval systémovou expozici látkami, které inhibují nebo indukují tyto enzymy nebo jsou jimi metabolizovány. Aliskiren je jen minimálně metabolizován enzymem cytochromu P450. Interakce v důsledku inhibice nebo indukce isoenzymů CYP450 se proto neočekávají. Nicméně inhibitory CYP3A4 také často ovlivňují P-gp. Proto lze očekávat zvýšenou expozici aliskirenu při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4, které také inhibují P-gp (ostatní interakce P-gp viz bod 4.5).

### *P-gp substráty nebo slabé inhibitory*

Nebyly pozorovány závažné interakce s atenololem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a  $C_{max}$  aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50%. V experimentu na zvířatech se prokázalo, že P-gp určuje biologickou dostupnost přípravku Riprazo. Induktory P-gp (třezalka, rifampicin) proto mohou biologickou dostupnost přípravku Riprazo snižovat.

### *Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP)*

Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz interakce s grapefruitovou šťávou).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nebyl Riprazo teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na RAAS však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců. Stejně jako jakýkoli léčivý přípravek, který působí přímo na RAAS, Riprazo by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3). Zdravotníci pracovníci, kteří předepisují jakoukoli látku působící na RAAS, by měli ženy ve fertilním věku informovat o potenciálním riziku těchto látek během těhotenství. Jestliže dojde během léčby k otěhotnění, měla by tudíž být léčba Riprazo ukončena.

### Kojení

Není známo, zda je aliskiren vylučován do mateřského mléka žen. Riprazo je vylučován do mléka kojících potkanů. Z toho důvodu není jeho použití u kojících žen doporučeno.

### Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Riprazo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se však musí myslet na to, že při léčbě přípravkem Riprazo se mohou někdy objevit závratě nebo malátnost.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Riprazo byla hodnocena u více než 7 800 pacientů včetně 2 300 pacientů, kteří byli léčeni po dobu více než 6 měsíců a u 1 200 pacientů léčených déle než 1 rok. Incidence nežádoucích účinků nebyla závislá na pohlaví, věku, tělesné hmotnosti (BMI), rase nebo etnické příslušnosti. Závažné nežádoucí účinky zahrnují anafylaktické reakce a angioedém, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh a mohou se vyskytnout vzácně (méně než 1 případ na 1000 pacientů). Nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem.

Tabelární seznam nežádoucích účinků:

Nežádoucí účinky (Tabulka 1) jsou řazeny sestupně dle očekávané frekvence výskytu podle následujících kritérií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1

<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné:	Anafylaktické reakce, reakce z přecitlivělosti
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Závratě
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté:	Palpitace
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté:	Hypotenze
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté:	Kašel
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté:	Průjem
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Méně časté:	Závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně syndromu Stevens Johnson, toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a reakcí sliznice úst, vyrážka, svědění, kopřivka
Vzácné:	Angioedém, erytém
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Časté:	Artralgie
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Méně časté:	Akutní renální selhání, porucha funkce ledvin
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Méně časté:	Periferní edém
<b>Vyšetření</b>	
Časté:	Hyperkalémie
Méně časté:	Zvýšené jaterní enzymy
Vzácné:	Pokles hemoglobinu, snížený hematokrit, zvýšení krevního kreatininu

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Během léčby aliskirenem se vyskytly reakce z přecitlivělosti včetně anafylaktických reakcí a angioedém. V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a reakce z přecitlivělosti během léčby aliskirenem objevily vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly také zaznamenány v postmarketingovém sledování. Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (ACEI nebo ARB).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB.

Po uvedení na trh byly též hlášeny reakce z přecitlivělosti, včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.4).

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčujícího reakci z přecitlivělosti/angioedému (zvláště potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musejí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Artralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4).

#### Laboratorní nálezy

V kontrolovaných klinických studiích byly klinicky relevantní změny standardních laboratorních parametrů dávány do souvislosti s podáváním Riprazo méně často. V klinických studiích neměly Riprazo u pacientů s hypertenzí klinicky závažné účinky na celkový cholesterol, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), triacylglyceroly na lačno, glukózu na lačno nebo kyselinu močovou.

*Hemoglobin a hematokrit:* Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anemie. Tento účinek je možné vidět také u jiných látek působících na renin-angiotenzinový systém, např. u ACEI a ARB.

*Sérový draslík:* Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

U lidí je dostupné jen omezené množství dat týkajících se předávkování. Nejpravděpodobnějším projevem předávkování by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem aliskirenu.

### Léčba

Při výskytu symptomatické hypotenze musí být zahájena podpurná léčba.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká ( $< 2 \%$  perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky působící na renin-angiotenzinový systém, inhibitory reninu, ATC kód: C09XA02

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Inhibicí enzymu reninu aliskiren inhibuje RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I a snižuje hladiny angiotenzinu I a angiotenzinu II. Zatímco ostatní látky, které inhibují RAAS (ACEI a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80 %. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními látkami. Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současné době znám.

#### Hypertenze

U pacientů s hypertenzí Riprazo podaný jednou denně v dávce 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (prospěch přetrvává i v časných ranních hodinách) s průměrným poměrem mezi horní a dolní hodnotou diastolického tlaku až k 98 % pro dávku 300 mg, 85 až 90 % z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie a bylo nezávislé na věku, pohlaví, BMI a etnické příslušnosti. Riprazo byl studován u 1 864 pacientů ve věku 65 let a starších a u 426 pacientů ve věku 75 let a starších.

Ve studiích, kde byl Riprazo podáván v monoterapii, došlo k srovnatelnému poklesu krevního tlaku s ostatními skupinami antihypertenzních látek, včetně ACEI a ARB. Ve srovnání s diuretiky (hydrochlorothiazid – HCTZ) snížil Riprazo systolický/diastolický krevní tlak o 17,0/12,3 mmHg, HCTZ po dávce 25 mg snížil krevní tlak o 14,4/10,5 mmHg po 12 týdnech léčby.

Jsou dostupné studie s kombinovanou terapií s přidáním Riprazo k diuretikum hydrochlorothiazidu, blokátoru kalciového kanálu amlodipinu a k betablokátoru atenololu. Tyto kombinace byly dobře snášeny. Riprazo vyvolal aditivní účinek na snížení krevního tlaku, pokud byl podáván s hydrochlorothiazidem. U pacientů, u kterých nebylo dosaženo odpovídající terapeutické odpovědi po podání 5 mg blokátoru kalciového kanálu amlodipinu, mělo přidání Riprazo v dávce 150 mg aditivní účinek na snížení krevního tlaku, který byl podobný jako u těch, kteří dostávali zvýšenou dávku amlodipinu na 10 mg, ale s nižší incidencí edému (výskyt edému po kombinaci aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg byl 2,1 %, po amlodipinu 10 mg byl 11,2 %).

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnáвана s terapií ramipilem v 9-měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů ( $\geq 65$  let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren 150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přídatnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdně 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdně 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferioritou aliskirenu vůči ramiprilu ve zvoleném dávkování, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášenlivost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramipilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8-týdenní studii u 754 hypertonických starších pacientů ( $\geq 65$  let) a velmi starých osob (30 %  $\geq 75$  let) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytoval statisticky významné superiority snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů.

U obězních pacientů s hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo odpovídající terapeutické odpovědi po podání 25 mg HCTZ, vyvolalo přidání Riprazo další snížení krevního tlaku, které bylo podobné jako přidání 300 mg irbesartanu nebo 10 mg amlodipinu.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Excesivní snížení krevního tlaku bylo pozorováno méně často (0,1 %) u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených monoterapií přípravkem Riprazo. Hypotenze byla také méně častá ( $< 1$  %) v průběhu kombinované terapie s jinými antihypertenzivy. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku a PRA.

V 36-měsíční studii u 820 subjektů s ischemickou dysfunkcí levé komory nebyly u aliskirenu v porovnání s placebem při současné standardní terapii pozorovány změny v remodelaci srdečních komor hodnocené jako objem levé srdeční komory na konci systoly.

Kombinovaná četnost kardiovaskulární smrti, hospitalizace pro srdeční selhání, infarktu myokardu, mozkové mrtvice a resuscitované náhlé smrti byly podobné u aliskirenu i placeba. Nicméně u pacientů léčených aliskirenem byla v porovnání s placebem významně vyšší četnost hyperkalémie, hypotenze a poruch funkce ledvin.

Aliskiren byl hodnocen z pohledu kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Předběžné výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cíl 1,09 ve prospěch placeba (95 % interval spolehlivosti: 0,97, 1,22, oboustranné  $p=0,17$ ). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt závažných nežádoucích příhod u renálních komplikací (4,7 % oproti 3,3 %), hyperkalémie (36,9 % oproti 27,1 %), hypotenze (18,4 % oproti 14,6 %) a mozkové mrtvice (2,7 % oproti 2,0 %). Zvýšená četnost nefatální mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Příznivý účinek Riprazo na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu a poškození cílových orgánů není v současnosti znám.

#### Srdeční elektrofyziologie

Nebyl hlášen žádný efekt na QT interval v randomizované dvojitě zaslepené, placebem a aktivní látkou kontrolované studii, za použití standardní a Holterovy elektrokardiografie.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Riprazo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání bylo vrcholové koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3 %. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje  $C_{max}$  o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážném stavu snižuje potrava s nízkým obsahem tuku u pacientů s hypertenzí  $C_{max}$  o 76 % a AUC o 67 %. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

### Distribuce v organismu

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické proteiny je střední (47-51 %) a není závislá na koncentraci.

### Biotransformace a eliminace z organismu

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je převážně vylučován stolicí v nezměněné formě (78 %). Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4 % metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4. Po perorálním podání je přibližně 0,6 % z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l za hodinu.

### Linearita

Expozice aliskirenu vzrůstá více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2 násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6 násobnému zvýšení AUC a  $C_{max}$ . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchylku od linearity nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

### Charakteristika pacientů

Aliskiren je u dospělých pacientů účinné antihypertenzivum při dávkování jednou denně bez ohledu na pohlaví, věk, BMI a etnickou příslušnost.

U starších osob (> 65 let) je AUC o 50% vyšší než u mladých jedinců. Pohlaví, váha a etnická příslušnost nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku aliskirenu.

Farmakokinetika aliskirenu byla stanovována u pacientů s různým stupněm nedostatečnosti ledvin. Relativní AUC a  $C_{max}$  aliskirenu po jednorázovém podání a v ustáleném stavu byly u pacientů s poruchou funkce ledvin v rozmezí 0,8 až 2násobku hladin zdravých jedinců. Tyto změny však nekorelovaly se závažností poškození funkce ledvin. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin není nutná úprava iniciální dávky Riprazo (viz bod 4.2 a 4.4). Riprazo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Současné podání Riprazo s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna  $C_{max}$  méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podávání aliskirenu u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Farmakokinetika aliskirenu nebyla u pacientů s mírným až závažným jaterním onemocněním signifikantně ovlivněna. Následně není u pacientů s mírným až závažným poškozením funkce jater nutná úprava počáteční dávky aliskirenu.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál byl hodnocen ve 2leté studii na potkanech a v 6měsíční studii u transgenních myší. Žádný kancerogenní potenciál nebyl zjištěn. U potkanů po dávce 1 500 mg/kg/den byl nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cekální adenokarcinom, které nebyly statisticky signifikantní. Přestože má aliskiren známou dráždivost, bezpečnostní šíře pro člověka získaná ve studii u zdravých dobrovolníků při dávce 300 mg byla stanovena na 9-11násobek dle koncentrace ve stolici nebo 6násobek podle koncentrace v mukose ve srovnání s dávkou 250 mg/kg/den v kancerogenní studii u potkanů.

Aliskiren neměl žádný mutagenní potenciál v *in vitro* ani v *in vivo* studiích mutagenity. Tato stanovení zahrnovala testy *in vitro* na bakteriálních a savčích buňkách a *in vivo* stanovení na potkanech.

Studie reprodukční toxicity provedené s aliskirenem neodhalily jakýkoliv důl az embryonální toxicity nebo teratogenity při dávkách do 600 mg/kg/den u potkanů nebo při dávce 100 mg/kg/den u králíků. Fertilita, prenatální ani postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny dávkami až do 250 mg/kg/den. Tyto dávky vyvolaly systémovou expozici u potkanů 1 až 4krát vyšší a u králíků 5krát vyšší, než jaká je expozice po maximální doporučené dávce u lidí (300 mg).

Farmakologické studie bezpečnosti neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Krosopovidon  
Magnesium-stearát  
Mikrokrystalická celulóza  
Povidon  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Hypromelosa  
Makrogol  
Mastek  
Černý oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Oxid titaničitý (E 171)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PA/Al/PVC – Al blistry:

Balení obsahuje 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 nebo 280 tablet.

Vícečetné balení obsahuje 84 (3x28), 98 (2x49) nebo 280 (20x14) tablet.

PVC/polychlorotrifluorethylen (PCTFE) – Al blistry:

Balení obsahuje 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 nebo 280 tablet.

Vícečetné balení obsahuje 98 (2x49) nebo 280 (20x14) tablet.

Balení v perforovaných dávkovacích blistrech obsahuje 56 a 98 (2x49) tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Velká Británie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/07/409/001-010

EU/1/07/409/021-030

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. srpna 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 24. srpna 2012

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Riprazo 300 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aliskirenum 300 mg (jako aliskiren-fumarát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Světlečervené, bikonvexní, oválné tablety s potiskem "IU" na straně jedné a "NVP" na straně druhé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Riprazo je 150 mg jednou denně. U pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven, může být dávka zvýšena na 300 mg jednou denně.

Antihypertenzní účinek je přítomen v dostatečné míře (85-90 %) za dva týdny po zahájení léčby dávkou 150 mg jednou denně.

Riprazo může být podáván samotný nebo v kombinaci s jinými antihypertenzními přípravky s výjimkou použití v kombinaci s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz bod 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz bod 4.4 a 5.2). Riprazo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Současné podání Riprazo s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz bod 4.3).

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava počáteční dávky (viz bod 5.2).

##### *Starší pacienti ve věku 65 let a více*

Doporučená počáteční dávka aliskirenu u starších pacientů je 150 mg. U většiny starších pacientů nevede zvýšení dávky na 300 mg k dalšímu klinicky významnému snížení krevního tlaku.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Riprazo u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé a zapíjejí se trochou vody. Přípravek Riprazo by měl být užíván jednou denně s malým množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Grapefruitová šťáva by neměla být podávána současně s přípravkem Riprazo (viz bod 4.5).

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Anamnéza angioedému v souvislosti s aliskirenem.
- Dědičný nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Souběžné užívání aliskirenu s cyklosporinem a itrakonazolem, dvěma silnými P-gp inhibitory, a jinými účinnými P-gp inhibitory (např. chinidin), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podání Riprazo s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz bod 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Obecně

V případě silného a přetrvávajícího průjmu musí být léčba přípravkem Riprazo ukončena (viz bod 4.8).

Aliskiren má být užíván s opatrností u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním (New York Heart Association [NYHA] funkční třída III-IV).

#### Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U citlivých jedinců byly pozorovány hypotenze, synkopa, mozková mrtvice, hyperkalémie a změny funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), zejména v kombinaci s léčivými přípravky, které působí na tento systém (viz bod 5.1). Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron kombinací aliskirenu s inhibítorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin II (ARB) se proto nedoporučuje.

Užití aliskirenu v kombinaci s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz bod 4.3).

#### Anafylaktické reakce a angioedém

Během post-marketingového sledování byly při léčbě aliskirenem pozorovány anafylaktické reakce (viz bod 4.8). U pacientů léčených aliskirenem byl zaznamenán angioedém nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka), stejně tak jako u jiných léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzinový systém.

Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinového receptoru)(viz bod 4.8).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB (viz bod 4.8).

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů predisponovaných k hypersenzitivitě.

U pacientů s angioedémem v anamnéze může být při léčbě aliskirenem zvýšené riziko výskytu angioedému (viz body 4.3 a 4.8). Při předepisování aliskirenu pacientům s angioedémem v anamnéze je nutná obezřetnost a tyto pacienty je nutné během léčby pečlivě sledovat (viz bod 4.8), zejména na začátku léčby.

Jestliže se vyskytnou anafylaktické reakce nebo angioedém, musí být léčba přípravkem Riprazo okamžitě ukončena a musí být zajištěna vhodná léčba a monitorování stavu do úplného a trvalého vymizení příznaků tohoto onemocnění. Pacienti musí být informováni o nutnosti hlásit lékaři jakékoli známky nasvědčující alergickým reakcím, zejména obtížné dýchání nebo polykání, otok tváří, končetin, očí, rtů nebo jazyka. Jestliže je angioedém doprovázen otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu, musí být podán adrenalin. Dále je nutné provést opatření k udržení průchodnosti dýchacích cest.

#### Pacienti s deplecí sodíku a sníženým cirkulačním objemem

U pacientů s výrazným snížením cirkulačního objemu a/nebo deplecí solí (např. pacienti užívající vysoké dávky diuretik) by se mohla po zahájení léčby přípravkem Riprazo objevit symptomatická hypotenze. Tento stav by měl být upraven před podáním přípravku Riprazo nebo by léčba měla být zahájena pod přísným lékařským dohledem.

#### Porucha funkce ledvin

V klinických studiích nebyl Riprazo zkoumán u pacientů s hypertenzí, kteří trpěli závažnou poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin  $\geq 150$   $\mu\text{mol/l}$  nebo 1,70 mg/dl u žen a  $\geq 177$   $\mu\text{mol/l}$  nebo 2,00 mg/dl u mužů a/nebo GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), s dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndromem nebo renovaskulární hypertenzí. Riprazo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Opatrnosti je zapotřebí stejně tak jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzinový systém, pokud je aliskiren podáván v situacích, které mohou vést k poruše ledvin, jako je hypovolemie (např. v důsledku ztráty krve, závažného nebo dlouhotrvajícího průjmu, dlouhodobého zvracení atd.), onemocnění srdce, jater, diabetes mellitus nebo onemocnění ledvin. Současné podání aliskirenu s ACEI nebo ARB je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). V postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno akutní selhání ledvin u rizikových pacientů, léčených aliskirenem, které bylo reverzibilní po ukončení léčby. V případě, že se objeví jakékoli příznaky selhání ledvin, léčba aliskirenem musí být okamžitě ukončena.

Po uvedení na trh bylo u aliskirenu pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, která se může dále zvýšit po současném podání jiných přípravků působících na RAAS nebo po podání nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID). Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů.

### Stenóza renální arterie

Data z kontrolované klinické studie o podávání přípravku Riprazo pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny nejsou dostupná. Přesto, stejně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzinový systém, existuje zvýšené riziko závažné hypotenze a renální insuficience včetně akutního selhání ledvin, jestliže jsou pacienti se stenózou renální arterie léčeni aliskirenem. U těchto pacientů je zapotřebí opatrnosti. Jestliže dojde k selhání ledvin, léčba musí být ukončena.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Kontraindikované (viz bod 4.3)

#### *Dvojitá blokáda RAAS*

Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

#### *Silné inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)*

Ve studii interakce s jednorázovými dávkami u zdravých osob se ukázalo, že cyklosporin (200 a 600 mg) zvyšuje při dávce aliskirenu 75 mg hladinu aliskirenu  $C_{\max}$  přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Zvyšování hladiny může narůstat se zvyšujícími se dávkami aliskirenu. U zdravých dobrovolníků itraconazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5krát a  $C_{\max}$  5,8krát. Z toho důvodu je současné užívání aliskirenu a silných inhibitorů P-gp kontraindikováno (viz bod 4.3).

### Nedoporučené (viz bod 4.2)

#### *Grapefruitová šťáva*

Podání grapefruitové šťávy společně s aliskirenem mělo za následek pokles AUC a  $C_{\max}$  aliskirenu. Při současném podání s aliskirenem 150 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 61% a při současném podání s aliskirenem 300 mg došlo ke snížení AUC aliskirenu o 38%. Toto snížení je pravděpodobně způsobeno tím, že grapefruitová šťáva inhibuje polypeptidický transportní mechanismus pro organické anionty, který zprostředkovává absorpci aliskirenu z gastrointestinálního traktu. Proto by kvůli riziku možného terapeutického selhání neměla být grapefruitová šťáva podávána současně s Riprazo.

### Nutná obezřetnost při současném podání

#### *Interakce P-gp*

V předklinických studiích byl MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) shledán jako hlavní efluxní transportní systém ovlivňující vstřebávání ve střevě a biliární exkreci aliskirenu. Rifampicin, který je induktorem P-gp, snižoval v klinickém hodnocení biologickou dostupnost aliskirenu přibližně o 50%. Jiné induktory P-gp (třezalka tečkovaná) mohou snížit biologickou dostupnost přípravku Riprazo. Ačkoli toto nebylo u aliskirenu studováno, je známo, že P-gp také řídí absorpci různorodých substrátů do tkáně a P-gp inhibitory mohou zvýšit poměr koncentrací mezi tkání a plazmou. Proto mohou P-gp inhibitory více zvyšovat hladiny v tkáních než v plazmě. Potenciál pro lékové interakce v místě P-gp pravděpodobně záleží na stupni inhibice tohoto transportéru.

#### *Středně silné inhibitory P-gp*

Současné podávání ketokonazolu (200 mg) nebo verapamilu (240 mg) s aliskirenem (300 mg) vedlo k 76%, respektive 97% zvýšení AUC aliskirenu. Za přítomnosti ketokonazolu nebo verapamilu je možné očekávat změny plazmatických hladin aliskirenu v rozmezích, kterých by bylo dosaženo po zdvojnásobení dávky aliskirenu; aliskiren v dávkách až do 600 mg, neboli při dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky, byl v kontrolovaných klinických studiích shledán jako dobře tolerovaný.

Předklinické studie naznačují, že souběžné podávání aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinální absorpci aliskirenu a snižuje exkreci žlučí. Proto je zapotřebí opatrnosti, pokud je aliskiren podáván spolu s ketokonazolem, verapamilem nebo jinými středně silnými inhibitory P-gp (klarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

### *Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku*

Současné podávání jiných látek ovlivňujících RAAS, NSAID nebo přípravků zvyšujících hladinu draslíku v séru (např. draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, heparin) může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je současné podávání přípravků ovlivňujících hladinu draslíku považováno za nezbytné, doporučuje se zvýšená opatrnost. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

### *Nesteroidní antirevmatika (NSAID)*

Stejně jako jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek aliskirenu. U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti) může aliskiren podávaný současně s NSAID vyvolat další zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto je při užívání kombinace aliskirenu s NSAID vyžadována opatrnost, zejména u starších pacientů.

### *Furosemid*

Pokud byl aliskiren podáván souběžně s furosemidem, byly AUC a  $C_{\max}$  furosemidu sníženy o 28 % a 49 %. Z tohoto důvodu se doporučuje monitorování účinků při zahájení léčby a úpravě dávek furosemidu, aby se u klinických stavů s nadměrnou objemovou zátěží zabránilo možnému relativnímu poddávkování.

### *Warfarin*

Účinky přípravku Riprazo na farmakokinetiku warfarinu nebyly hodnoceny.

### *Interakce s potravou*

Potrava (s nízkým nebo vysokým obsahem tuku) značně snížila absorpci přípravku Riprazo (viz bod 4.2).

### Bez interakcí

- Léčivé látky, které byly studovány v klinických farmakokinetických studiích a se kterými nebyly nalezeny interakce, byly acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, alopurinol, isosorbid-mononitrát a hydrochlorothiazid.
- Souběžné podávání aliskirenu buď s metforminem ( $\downarrow 28 \%$ ), amlodipinem ( $\uparrow 29 \%$ ) nebo cimetidinem ( $\uparrow 19 \%$ ) mělo za následek změny mezi 20 % a 30 % v  $C_{\max}$  nebo AUC přípravku Riprazo. Při podávání s atorvastatinem se AUC a  $C_{\max}$  přípravku Riprazo v rovnovážném stavu zvýšily o 50 %. Souběžné podávání přípravku Riprazo nemělo významný vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, metforminu nebo amlodipinu. Výsledkem je zjištění, že pro přípravek Riprazo a tyto souběžně podávané léčivé přípravky není nutná úprava dávkování.
- Přípravek Riprazo může nepatrně snížit biologickou dostupnost digoxinu a verapamilu.

### *Interakce CYP450*

Aliskiren neinhibuje isoenzymy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Proto se neočekává, že by aliskiren ovlivňoval systémovou expozici látkami, které inhibují nebo indukují tyto enzymy nebo jsou jimi metabolizovány. Aliskiren je jen minimálně metabolizován enzymy cytochromu P450. Interakce v důsledku inhibice nebo indukce isoenzymů CYP450 se proto neočekávají. Nicméně inhibitory CYP3A4 také často ovlivňují P-gp. Proto lze očekávat zvýšenou expozici aliskirenu při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4, které také inhibují P-gp (ostatní interakce P-gp viz bod 4.5).

- *P-gp substráty nebo slabé inhibitory*

Nebyly pozorovány závažné interakce s atenololem, digoxinem, amlodipinem nebo cimetidinem. Pokud je podáván s atorvastatinem (80 mg), AUC a  $C_{max}$  aliskirenu (300 mg) v rovnovážném stavu se zvyšuje o 50%. V experimentu na zvířatech se prokázalo, že P-gp určuje biologickou dostupnost přípravku Riprazo. Induktory P-gp (třezalka, rifampicin) proto mohou biologickou dostupnost přípravku Riprazo snižovat.

- *Inhibitory polypeptidického transportního mechanismu pro organické anionty (OATP)*

Předklinické studie ukázaly, že aliskiren může být substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty. Při současném podání proto existuje možnost interakcí mezi inhibitory OATP a aliskirenem (viz interakce s grapefruitovou šťávou).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Údaje o podávání aliskirenu těhotným ženám nejsou k dispozici. U potkanů a králíků nevl Riprazo teratogenní (viz bod 5.3). Jiné látky, které působí přímo na RAAS však byly dávány do souvislosti s těžkými malformacemi plodu a úmrtím novorozenců. Stejně jako jakýkoli léčivý přípravek, který působí přímo na RAAS, Riprazo by neměl být podáván během prvního trimestru těhotenství nebo u žen, které plánují těhotenství, a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru (viz bod 4.3). Zdravotničtí pracovníci, kteří předepisují jakoukoli látku působící na RAAS, by měli ženy ve fertilním věku informovat o potenciálním riziku těchto látek během těhotenství. Jestliže dojde během léčby k otěhotnění, měla by tudíž být léčba Riprazo ukončena.

##### Kojení

Není známo, zda je aliskiren vylučován do mateřského mléka žen. Riprazo je vylučován do mléka kojících potkanů. Z toho důvodu není jeho použití u kojících žen doporučeno.

##### Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Riprazo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se však musí myslet na to, že při léčbě přípravkem Riprazo se mohou někdy objevit závratě nebo malátnost.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Riprazo byla hodnocena u více než 7 800 pacientů včetně 2 300 pacientů, kteří byli léčeni po dobu více než 6 měsíců a u 1 200 pacientů léčených déle než 1 rok. Incidence nežádoucích účinků nebyla závislá na pohlaví, věku, tělesné hmotnosti (BMI), rase nebo etnické příslušnosti. Závažné nežádoucí účinky zahrnují anafylaktické reakce a angioedém, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh a mohou se vyskytnout vzácně (méně než 1 případ na 1000 pacientů). Nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem.

Tabelární seznam nežádoucích účinků:

Nežádoucí účinky (Tabulka 1) jsou řazeny sestupně dle očekávané frekvence výskytu podle následujících kritérií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1

<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné:	Anafylaktické reakce, reakce z přecitlivělosti
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Závratě
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté:	Palpitace
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté:	Hypotenze
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté:	Kašel
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté:	Průjem
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Méně časté:	Závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně syndromu Stevens Johnson, toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a reakcí sliznice úst, vyrážka, svědění, kopřivka
Vzácné:	Angioedém, erytém
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Časté:	Artralgie
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Méně časté:	Akutní renální selhání, porucha funkce ledvin
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Méně časté:	Periferní edém
<b>Vyšetření</b>	
Časté:	Hyperkalémie
Méně časté:	Zvýšené jaterní enzymy
Vzácné:	Pokles hemoglobinu, snížený hematokrit, zvýšení krevního kreatininu

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Během léčby aliskirenem se vyskytly reakce z přecitlivělosti včetně anafylaktických reakcí a angioedém. V kontrolovaných klinických studiích se angioedém a reakce z přecitlivělosti během léčby aliskirenem objevily vzácně v poměru srovnatelném s placebem nebo komparátory.

Případy angioedému nebo příznaky připomínající angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka) byly také zaznamenány v postmarketingovém sledování. Řada těchto pacientů měla v anamnéze angioedém nebo příznaky připomínající angioedém, které se v několika případech objevily po podání jiných přípravků, které mohou způsobit angioedém, včetně blokátorů RAAS (ACEI nebo ARB).

Během post-marketingového sledování byly angioedém a reakce podobné angioedému pozorovány při současném podávání aliskirenu s ACEI a/nebo ARB.

Po uvedení na trh byly též hlášeny reakce z přecitlivělosti, včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.4).

V případě jakéhokoli příznaku nasvědčujícího reakci z přecitlivělosti/angioedému (zvláště potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otoky obličeje, končetin, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě) musejí pacienti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře (viz bod 4.4).

Artralgie byla hlášena po uvedení na trh. V některých případech se objevila jako součást reakce z přecitlivělosti.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny poruchy funkce ledvin a případy akutního selhání ledvin u rizikových pacientů (viz bod 4.4).

#### Laboratorní nálezy

V kontrolovaných klinických studiích byly klinicky relevantní změny standardních laboratorních parametrů dávány do souvislosti s podáváním Riprazo méně často. V klinických studiích neměl Riprazo u pacientů s hypertenzí klinicky závažné účinky na celkový cholesterol, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), triacylglyceroly na lačno, glukózu na lačno nebo kyselinu močovou.

*Hemoglobin a hematokrit:* Byl pozorován malý pokles hemoglobinu a hematokritu (průměrný pokles o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových procent). Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu anemie. Tento účinek je možné vidět také u jiných látek působících na renin-angiotenzinový systém, např. u ACEI a ARB.

*Sérový draslík:* Při podání aliskirenu bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku, které může být způsobeno současným užitím jiných přípravků působících na RAAS, nebo NSAID. Pokud se považuje současné podávání za nezbytné, doporučuje se v souladu se standardní lékařskou praxí pravidelné sledování renálních funkcí včetně sérových elektrolytů. Současné podání aliskirenu s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a nedoporučuje se u jiných pacientů (viz bod 4.3, 4.4, a 5.1).

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

U lidí je dostupné jen omezené množství dat týkajících se předávkování. Nejpravděpodobnějším projevem předávkování by byla hypotenze související s antihypertenzním účinkem aliskirenu.

### Léčba

Při výskytu symptomatické hypotenze musí být zahájena podpurná léčba.

Ve studii provedené u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin (ESRD) byla clearance aliskirenu prostřednictvím dialýzy nízká ( $< 2 \%$  perorální clearance). Dialýza proto není při předávkování aliskirenem vhodná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky působící na renin-angiotenzinový systém, inhibitory reninu, ATC kód: C09XA02

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu.

Inhibicí enzymu reninu aliskiren inhibuje RAAS v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I a snižuje hladiny angiotenzinu I a angiotenzinu II. Zatímco ostatní látky, které inhibují RAAS (ACEI a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě (PRA-plasma renin activity), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů s hypertenzí přibližně o 50 až 80 %. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihypertenzními látkami. Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současné době znám.

#### Hypertenze

U pacientů s hypertenzí Riprazo podaný jednou denně v dávce 150 mg a 300 mg vyvolá na dávce závislé snížení jak systolického tak i diastolického krevního tlaku. Toto snížení přetrvává po celý 24hodinový interval (prospěch přetrvává i v časných ranních hodinách) s průměrným poměrem mezi horní a dolní hodnotou diastolického tlaku až k 98 % pro dávku 300 mg, 85 až 90 % z maximálního snížení krevního tlaku bylo dosaženo po 2 týdnech podávání. Snížení krevního tlaku přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie a bylo nezávislé na věku, pohlaví, BMI a etnické příslušnosti. Riprazo byl studován u 1 864 pacientů ve věku 65 let a starších a u 426 pacientů ve věku 75 let a starších.

Ve studiích, kde byl Riprazo podáván v monoterapii, došlo k srovnatelnému poklesu krevního tlaku s ostatními skupinami antihypertenzních látek, včetně ACEI a ARB. Ve srovnání s diuretiky (hydrochlorothiazid – HCTZ) snížil Riprazo systolický/diastolický krevní tlak o 17,0/12,3 mmHg, HCTZ po dávce 25 mg snížil krevní tlak o 14,4/10,5 mmHg po 12 týdnech léčby.

Jsou dostupné studie s kombinovanou terapií s přidáním Riprazo k diuretikum hydrochlorothiazidu, blokátoru kalciového kanálu amlodipinu a k betablokátoru atenololu. Tyto kombinace byly dobře snášeny. Riprazo vyvolal aditivní účinek na snížení krevního tlaku, pokud byl podáván s hydrochlorothiazidem. U pacientů, u kterých nebylo dosaženo odpovídající terapeutické odpovědi po podání 5 mg blokátoru kalciového kanálu amlodipinu, mělo přidání Riprazo v dávce 150 mg aditivní účinek na snížení krevního tlaku, který byl podobný jako u těch, kteří dostávali zvýšenou dávku amlodipinu na 10 mg, ale s nižší incidencí edému (výskyt edému po kombinaci aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg byl 2,1 %, po amlodipinu 10 mg byl 11,2 %).

Bezpečnost a účinnost terapie aliskirenem byla porovnáována s terapií ramipilem v 9-měsíční non-inferioritní studii u 901 starších pacientů ( $\geq 65$  let) s esenciální systolickou hypertenzí. Aliskiren 150 mg nebo 300 mg denně nebo ramipril 5 mg nebo 10 mg denně byly podávány po dobu 36 týdnů s možnou přídatnou terapií hydrochlorothiazidem (12,5 mg nebo 25 mg) v týdně 12, a amlodipinem (5 mg nebo 10 mg) v týdně 22. Během 12 týdnů snížila monoterapie aliskirenem systolický/diastolický krevní tlak o 14,0/5,1 mmHg, v porovnání s 11,6/3,6 mmHg u ramiprilu, což je v souladu s non-inferioritou aliskirenu vůči ramiprilu ve zvoleném dávkování, a rozdíly v systolickém a diastolickém krevním tlaku byly statisticky významné. Snášenlivost byla porovnatelná v obou léčebných ramenech, nicméně u ramiprilu byl v porovnání s aliskirenem mnohem častěji hlášen kašel (14,2 % vs. 4,4 %), zatímco u aliskirenu byl v porovnání s ramipilem častější průjem (6,6 % vs. 5,0 %).

V 8-týdenní studii u 754 hypertonických starších pacientů (≥ 65 let) a velmi starých osob (30 % ≥ 75 let) aliskiren v dávkách 75 mg, 150 mg a 300 mg poskytoval statisticky významné superiority snížení krevního tlaku (systolický a diastolický) v porovnání s placebem. Žádné další snížení krevního tlaku nebylo zaznamenáno po dávce 300 mg ve srovnání s dávkou 150 mg aliskirenu. Všechny tři dávky byly dobře tolerovány jak u starších, tak u velmi starých pacientů.

U obězních pacientů s hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo odpovídající terapeutické odpovědi po podání 25 mg HCTZ, vyvolalo přidání Riprazo další snížení krevního tlaku, které bylo podobné jako přidání 300 mg irbesartanu nebo 10 mg amlodipinu.

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn hypotenzní účinek po podání první dávky ani vliv na srdeční frekvenci. Excesivní snížení krevního tlaku bylo pozorováno méně často (0,1 %) u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených monoterapií přípravkem Riprazo. Hypotenze byla také méně častá (< 1 %) v průběhu kombinované terapie s jinými antihypertenzivy. Po skončení terapie se krevní tlak v průběhu několika týdnů postupně vrátil k výchozím hodnotám bez známek rebound efektu u krevního tlaku a PRA.

V 36-měsíční studii u 820 subjektů s ischemickou dysfunkcí levé komory nebyly u aliskirenu v porovnání s placebem při současné standardní terapii pozorovány změny v remodelaci srdečních komor hodnocené jako objem levé srdeční komory na konci systoly.

Kombinovaná četnost kardiovaskulární smrti, hospitalizace pro srdeční selhání, infarktu myokardu, mozkové mrtvice a resuscitované náhlé smrti byly podobné u aliskirenu i placeba. Nicméně u pacientů léčených aliskirenem byla v porovnání s placebem významně vyšší četnost hyperkalémie, hypotenze a poruch funkce ledvin.

Aliskiren byl hodnocen z pohledu kardiovaskulárního a/nebo renálního prospěchu v dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii u 8606 pacientů s diabetem typu 2 a chronickým onemocněním ledvin (proteinurie a/nebo GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) s nebo bez kardiovaskulární choroby. Krevní tlak byl u většiny pacientů dobře kontrolován před zahájením léčby. Primárním cílem parametrem účinnosti byly složené kardiovaskulární a renální komplikace.

V této studii byl aliskiren 300 mg porovnáván s placebem jako doplněk standardní léčby, která zahrnovala buď inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor angiotenzinového receptoru. Tato studie byla ukončena předčasně, protože přínos aliskirenu u účastníků studie byl nepravděpodobný. Předběžné výsledky studie naznačily poměr rizika pro primární cíl 1,09 ve prospěch placeba (95 % interval spolehlivosti: 0,97, 1,22, oboustranné p=0,17). Navíc byl u aliskirenu v porovnání s placebem pozorován zvýšený výskyt závažných nežádoucích příhod u renálních komplikací (4,7 % oproti 3,3 %), hyperkalémie (36,9 % oproti 27,1 %), hypotenze (18,4 % oproti 14,6 %) a mozkové mrtvice (2,7 % oproti 2,0 %). Zvýšená četnost nefatální mozkové mrtvice byla vyšší u pacientů s renální nedostatečností.

Příznivý účinek Riprazo na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu a poškození cílových orgánů není v současnosti znám.

#### Srdeční elektrofyziologie

Nebyl hlášen žádný efekt na QT interval v randomizované dvojitě zaslepené, placebem a aktivní látkou kontrolované studii, za použití standardní a Holterovy elektrokardiografie.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Riprazo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání bylo vrcholové koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1-3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost aliskirenu je přibližně 2-3 %. Potrava s vysokým obsahem tuku snižuje  $C_{max}$  o 85 % a AUC o 70 %. V rovnovážném stavu snižuje potrava s nízkým obsahem tuku u pacientů s hypertenzí  $C_{max}$  o 76 % a AUC o 67 %. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 5-7 dnů při podávání jednou denně a ustálený stav je přibližně dvakrát vyšší než po podání počáteční dávky.

### Distribuce v organismu

Po intravenózním podání byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 135 l, což značí, že aliskiren se extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Vazba aliskirenu na plazmatické proteiny je střední (47-51 %) a není závislá na koncentraci.

### Biotransformace a eliminace z organismu

Průměrný poločas vylučování je přibližně 40 hodin (rozmezí 34-41 hodin). Aliskiren je převážně vylučován stolicí v nezměněné formě (78 %). Z celkové perorální dávky je přibližně 1,4 % metabolizováno. Za tento metabolismus je odpovědný enzym CYP3A4. Po perorálním podání je přibližně 0,6 % z podané dávky nalezeno v moči. Po intravenózním podání je průměrná plazmatická clearance přibližně 9 l za hodinu.

### Linearita

Expozice aliskirenu vzrůstá více než je proporcionální zvýšené dávce. Po jednorázovém podání dávky v rozmezí 75 až 600 mg vedlo 2 násobné zvýšení dávky k ~2,3 a 2,6 násobnému zvýšení AUC a  $C_{max}$ . Nelinearita může být v rovnovážném stavu více zřetelná. Mechanismus odpovědný za odchylku od linearity nebyl identifikován. Možným mechanismem je saturace transportérů v místě absorpce nebo v oblasti hepatobiliární clearance.

### Charakteristika pacientů

Aliskiren je u dospělých pacientů účinné antihypertenzivum při dávkování jednou denně bez ohledu na pohlaví, věk, BMI a etnickou příslušnost.

U starších osob (> 65 let) je AUC o 50% vyšší než u mladých jedinců. Pohlaví, váha a etnická příslušnost nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku aliskirenu.

Farmakokinetika aliskirenu byla stanovována u pacientů s různým stupněm nedostatečnosti ledvin. Relativní AUC a  $C_{max}$  aliskirenu po jednorázovém podání a v ustáleném stavu byly u pacientů s poruchou funkce ledvin v rozmezí 0,8 až 2násobku hladin zdravých jedinců. Tyto změny však nekorelovaly se závažností poškození funkce ledvin. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin není nutná úprava iniciální dávky Riprazo (viz bod 4.2 a 4.4). Riprazo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Současné podání Riprazo s ARB nebo ACEI je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz bod 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu byla hodnocena u hemodialyzovaných pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin. Jednorázové podání aliskirenu v dávce 300 mg per os bylo spojeno s velmi malými změnami farmakokinetiky aliskirenu (změna  $C_{max}$  méně než 1,2násobná; zvýšení AUC až 1,6násobné) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Načasování hemodialýzy farmakokinetiku aliskirenu u ESRD pacientů významně neovlivnilo. Proto, pokud je podávání aliskirenu u hemodialyzovaných ESRD pacientů považováno za nezbytné, nemá úprava dávky u těchto pacientů opodstatnění. Nicméně podávání aliskirenu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Farmakokinetika aliskirenu nebyla u pacientů s mírným až závažným jaterním onemocněním signifikantně ovlivněna. Následně není u pacientů s mírným až závažným poškozením funkce jater nutná úprava počáteční dávky aliskirenu.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál byl hodnocen ve 2leté studii na potkanech a v 6měsíční studii u transgenních myší. Žádný kancerogenní potenciál nebyl zjištěn. U potkanů po dávce 1 500 mg/kg/den byl nalezen jeden adenom tlustého střeva a jeden cekální adenokarcinom, které nebyly statisticky signifikantní. Přestože má aliskiren známou dráždivost, bezpečnostní šíře pro člověka získaná ve studii u zdravých dobrovolníků při dávce 300 mg byla stanovena na 9-11násobek dle koncentrace ve stolici nebo 6násobek podle koncentrace v mukose ve srovnání s dávkou 250 mg/kg/den v kancerogenní studii u potkanů.

Aliskiren neměl žádný mutagenní potenciál v *in vitro* ani v *in vivo* studiích mutagenity. Tato stanovení zahrnovala testy *in vitro* na bakteriálních a savčích buňkách a *in vivo* stanovení na potkanech.

Studie reprodukční toxicity provedené s aliskirenem neodhalily jakýkoliv důl az embryonální toxicity nebo teratogenity při dávkách do 600 mg/kg/den u potkanů nebo při dávce 100 mg/kg/den u králíků. Fertilita, prenatální ani postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny dávkami až do 250 mg/kg/den. Tyto dávky vyvolaly systémovou expozici u potkanů 1 až 4krát vyšší a u králíků 5krát vyšší, než jaká je expozice po maximální doporučené dávce u lidí (300 mg).

Farmakologické studie bezpečnosti neukázaly žádné nežádoucí účinky na centrální nervové, respirační nebo kardiovaskulární funkce. Výsledky toxicity po opakovaném podávání u zvířat odpovídaly známému potenciálu lokální dráždivosti nebo očekávaným farmakologickým účinkům aliskirenu.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Krospovidon  
Magnesium-stearát  
Mikrokrystalická celulóza  
Povidon  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Hypromelosa  
Makrogol  
Mastek  
Černý oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Oxid titaničitý (E 171)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PA/Al/PVC – Al blistry:

Balení obsahuje 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 nebo 280 tablet.

Vícečetné balení obsahuje 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) nebo 280 (20x14) tablet.

PVC/polychlotrifluorethylen (PCTFE) – Al blistry

Balení obsahuje 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 nebo 280 tablet.

Vícečetné balení obsahuje 98 (2x49) nebo 280 (20x14) tablet.

Balení v perforovaných dávkovacích blistrech obsahuje 56 a 98 (2x49) tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Velká Británie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/07/409/011-020

EU/1/07/409/031-040

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. srpna 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 24. srpna 2012

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1 schválené registrace předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude léčivý přípravek na trhu.

### Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance tak, jak byly schváleny v RMP uvedeném v modulu 1.8.2 schválené registrace, a dle případných následných aktualizací RMP schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný RMP předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný RMP předložen do 1 měsíce po rozhodnutí Evropské komise o prodloužení registrace. RMP musí obsahovat následující:

- poslední termíny pro podání výsledků studie APOLLO,
- popis a časový přehled nové studie nahrazující APOLLO, navržené za účelem objasnit účinnost a bezpečnost u starších pacientů, včetně gastrointestinálních nádorů jako předem specifikovaný cílový parametr,
- časový přehled podání dalších dat o případech kolorektální hyperplázie ve studii ALTITUDE,
- závazek podání finální studijní zprávy epidemiologické studie zabývající se ischemickou kolitidou,
- popis a časový přehled pro novou observační studii zabývající se výskytem kolorektální hyperplázie u pacientů léčených aliskirenem.

Dále má být aktualizovaný RMP předložen:

- jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik,
- do 60 dnů po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik),
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.

## PSUR

Zprávy PSUR pro tento léčivý přípravek mají být předkládány v ročních intervalech, pokud CHMP neschválí jiný harmonogram.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **POVINNOST PROVÉST POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
Držitel rozhodnutí o registraci musí předložit konečné výsledky a zprávu ze studie týkající se aktivní léčebné fáze studie ALTITUDE, jakmile bude k dispozici.	31. července 2012
Držitel rozhodnutí o registraci musí předložit aktualizovaný plán řízení rizik (RMP), který odpovídajícím způsobem popisuje všechny bezpečnostní záležitosti, farmakovigilanční aktivity a intervence určené k identifikaci, charakterizaci, prevenci nebo minimalizaci rizika do měsíce od rozhodnutí Evropské komise o prodloužení registrace (EMA/H/C/853/R/068). RMP musí obsahovat: <ul style="list-style-type: none"><li>- poslední termíny pro podání výsledků studie APOLLO,</li><li>- popis a časový přehled nové studie nahrazující APOLLO, navržené za účelem objasnit účinnost a bezpečnost u starších pacientů, včetně gastrointestinálních nádorů jako předem specifikovaný cílový parametr,</li><li>- časový přehled podání dalších dat o případech kolorektální hyperplázie ve studii ALTITUDE,</li><li>- závazek podání finální studijní zprávy epidemiologické studie zabývající se ischemickou kolitidou,</li><li>- popis a časový přehled pro novou observační studii zabývající se výskytem kolorektální hyperplázie u pacientů léčených aliskirenem.</li></ul>	Do měsíce od rozhodnutí Evropské komise o prodloužení registrace

**PŘÍLOHA III**

**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Přípavek již není registrován

**A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PA/AL/PVC BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Riprazo 150 mg potahované tablety  
Aliskirenum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (jako aliskiren-fumarát).

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

7 potahovaných tablet  
14 potahovaných tablet  
28 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet  
50 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
90 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/409/001	7 potahovaných tablet
EU/1/07/409/002	14 potahovaných tablet
EU/1/07/409/003	28 potahovaných tablet
EU/1/07/409/004	30 potahovaných tablet
EU/1/07/409/005	50 potahovaných tablet
EU/1/07/409/006	56 potahovaných tablet
EU/1/07/409/008	90 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Riprazo 150 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PCTFE/PVC BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Riprazo 150 mg potahované tablety  
Aliskirenum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (jako aliskiren-fumarát).

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet  
28 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet  
50 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
90 potahovaných tablet  
98 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

## 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/409/021	14 potahovaných tablet
EU/1/07/409/022	28 potahovaných tablet
EU/1/07/409/023	30 potahovaných tablet
EU/1/07/409/024	50 potahovaných tablet
EU/1/07/409/025	56 potahovaných tablet
EU/1/07/409/026	56 potahovaných tablet (perforovaný dávkovací blistr)
EU/1/07/409/027	90 potahovaných tablet
EU/1/07/409/028	98 potahovaných tablet

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Riprazo 150 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**BLISTR (KALENDÁŘNÍ)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Riprazo 150 mg potahované tablety  
Aliskirenum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Pondělí

Úterý

Středa

Čtvrtek

Pátek

Sobota

Neděle

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“) OBSAHUJÍCÍ  
PA/AL/PVC BLISTRY**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Riprazo 150 mg potahované tablety  
Aliskirenum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (jako aliskiren-fumarát).

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.  
28 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 3 balení po 28 tabletách.  
49 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení, sestávajícího ze 2 balení po 49 tabletách.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/409/007	84 potahovaných tablet (3x28)
EU/1/07/409/009	98 potahovaných tablet (2x49)
EU/1/07/409/010	280 potahovaných tablet (20x14)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Riprazo 150 mg

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“) OBSAHUJÍCÍ  
PA/AL/PVC BLISTRY

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Riprazo 150 mg potahované tablety  
Aliskirenum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (jako aliskiren-fumarát).

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

84 potahovaných tablet  
Vícečetné balení sestávající ze 3 balení po 28 tabletách  
98 potahovaných tablet  
Vícečetné balení sestávající ze 2 balení po 49 tabletách  
280 potahovaných tablet  
Vícečetné balení sestávající z 20 balení po 14 tabletách.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/409/007	84 potahovaných tablet (3x28)
EU/1/07/409/009	98 potahovaných tablet (2x49)
EU/1/07/409/010	280 potahovaných tablet (20x14)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Riprazo 150 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“) OBSAHUJÍCÍ  
PCTFE/PVC BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Riprazo 150 mg potahované tablety  
Aliskirenum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (jako aliskiren-fumarát).

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.  
49 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení, sestávajícího ze 2 balení po 49 tabletách.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/409/029

98 potahovaných tablet (2x49) (perforovaný dávkovací blistr)

EU/1/07/409/030

280 potahovaných tablet (20x14)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NAVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Riprazo 150 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“) OBSAHUJÍCÍ  
PCTFE/PVC BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Riprazo 150 mg potahované tablety  
Aliskirenum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (jako aliskiren-fumarát).

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

280 potahovaných tablet  
Vícečetné balení sestávající z 20 balení po 14 tabletách  
98 potahovaných tablet  
Vícečetné balení sestávající ze 2 balení po 49 tabletách

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/409/029

98 potahovaných tablet (2x49) (perforovaný dávkovací blistr)

EU/1/07/409/030

280 potahovaných tablet (20x14)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Riprazo 150 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PA/AL/PVC BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Riprazo 300 mg potahované tablety  
Aliskirenum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (jako aliskiren-fumarát).

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

7 potahovaných tablet  
14 potahovaných tablet  
28 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet  
50 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/409/011	7 potahovaných tablet
EU/1/07/409/012	14 potahovaných tablet
EU/1/07/409/013	28 potahovaných tablet
EU/1/07/409/014	30 potahovaných tablet
EU/1/07/409/015	50 potahovaných tablet
EU/1/07/409/016	56 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Riprazo 300 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PCTFE/PVC BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Riprazo 300 mg potahované tablety  
Aliskirenum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (jako aliskiren-fumarát).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet  
28 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet  
50 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
90 potahovaných tablet  
98 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

## 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/409/031	14 potahovaných tablet
EU/1/07/409/032	28 potahovaných tablet
EU/1/07/409/033	30 potahovaných tablet
EU/1/07/409/034	50 potahovaných tablet
EU/1/07/409/035	56 potahovaných tablet
EU/1/07/409/036	56 potahovaných tablet (perforovaný dávkovací blistr)
EU/1/07/409/037	90 potahovaných tablet
EU/1/07/409/038	98 potahovaných tablet

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Riprazo 300 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**BLISTR (KALENDÁŘNÍ)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Riprazo 300 mg potahované tablety  
Aliskirenum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Pondělí

Úterý

Středa

Čtvrtek

Pátek

Sobota

Neděle

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“) OBSAHUJÍCÍ PA/AL/PVC BLISTRY

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Riprazo 300 mg potahované tablety  
Aliskirenum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (jako aliskiren-fumarát).

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.  
28 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 3 balení po 28 tabletách.  
30 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení, sestávajícího ze 3 balení po 30 tabletách.  
49 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení, sestávajícího ze 2 balení po 49 tabletách.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/409/017	84 potahovaných tablet (3x28)
EU/1/07/409/018	90 potahovaných tablet (3x30)
EU/1/07/409/019	98 potahovaných tablet (2x49)
EU/1/07/409/020	280 potahovaných tablet (20x14)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Riprazo 300 mg

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“) OBSAHUJÍCÍ PA/AL/PVC BLISTRY

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Riprazo 300 mg potahované tablety  
Aliskirenum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (jako aliskiren-fumarát).

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

84 potahovaných tablet  
Vícečetné balení sestávající ze 3 balení po 28 tabletách  
90 potahovaných tablet  
Vícečetné balení sestávající ze 3 balení po 30 tabletách  
98 potahovaných tablet  
Vícečetné balení sestávající ze 2 balení po 49 tabletách  
280 potahovaných tablet  
Vícečetné balení sestávající z 20 balení po 14 tabletách.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/409/017	84 potahovaných tablet (3x28)
EU/1/07/409/018	90 potahovaných tablet (3x30)
EU/1/07/409/019	98 potahovaných tablet (2x49)
EU/1/07/409/020	280 potahovaných tablet (20x14)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NAVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Riprazo 300 mg

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“) OBSAHUJÍCÍ  
PCTFE/PVC BLISTRY**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Riprazo 300 mg potahované tablety  
Aliskirenum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (jako aliskiren-fumarát).

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.  
49 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení, sestávajícího ze 2 balení po 49 tabletách.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/409/039

98 potahovaných tablet (2x49) (perforovaný dávkovací blistr)

EU/1/07/409/040

280 potahovaných tablet (20x14)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Riprazo 300 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“) OBSAHUJÍCÍ  
PCTFE/PVC BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Riprazo 300 mg potahované tablety  
Aliskirenum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (jako aliskiren-fumarát).

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

280 potahovaných tablet  
Vícečetné balení sestávající z 20 balení po 14 tabletách  
98 potahovaných tablet  
Vícečetné balení sestávající ze 2 balení po 49 tabletách

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/409/039

98 potahovaných tablet (2x49) (perforovaný dávkovací blistr)

EU/1/07/409/040

280 potahovaných tablet (20x14)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Riprazo 300 mg

**B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Riprazo 150 mg potahované tablety** Aliskirenum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Riprazo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Riprazo užívat
3. Jak se přípravek Riprazo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Riprazo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Riprazo a k čemu se používá**

Přípravek Riprazo obsahuje léčivou látku aliskiren. Aliskiren patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných inhibitory reninu. Riprazo pomáhá snižovat krevní tlak u dospělých. Inhibitory reninu snižují množství angiotenzinu II, který může organismus produkovat. Angiotenzin II působí zúžení cév, což zvyšuje krevní tlak. Snížení množství angiotenzinu II umožňuje uvolnění cév a tím snížení krevního tlaku.

Vysoký krevní tlak zvyšuje zatížení srdce a cév. Pokud toto trvá dlouhou dobu, mohou být poškozeny cévy mozku, srdce a ledvin. To může způsobit mozkovou příhodu, srdeční selhání, infarkt nebo selhání ledvin. Snížení krevního tlaku k normálním hodnotám snižuje riziko vzniku těchto příhod.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Riprazo užívat**

##### **Neužívejte přípravek Riprazo**

- jestliže jste alergický(á) na aliskiren nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6. Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), požádejte o radu svého lékaře.
- jestliže se u Vás vyskytly následující formy angioedému (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka):
  - angioedém v souvislosti s užíváním aliskirenu.
  - dědičný angioedém.
  - angioedém bez známé příčiny.
- v průběhu posledních 6 měsíců těhotenství, nebo jestliže kojíte, viz bod Těhotenství a kojení.
- jestliže užíváte cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantací jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy), itraconazol (lék užívaný k léčbě plísňových onemocnění) nebo chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).

- jestliže máte diabetes mellitus (cukrovku) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
  - “inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.
- nebo
  - “blokátorem receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Riprazo se poradte se svým lékařem:

- jestliže užíváte diuretika (druh léčivých přípravků známých také jako “vodu odstraňující” tablety, které zvyšují množství tvorby moči).
- jestliže jste léčen(a) některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
  - “inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.
- nebo
  - “blokátorem receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- jestliže máte poruchu funkce ledvin, lékař důkladně zváží, zda je přípravek Riprazo pro Vás vhodný a může se rozhodnout Vás důkladně sledovat.
- jestliže jste již zažil(a) angioedém (obtíže při dýchání, nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka). Pokud se tyto příznaky objeví, přestaňte užívat přípravek Riprazo a vyhledejte svého lékaře.
- jestliže máte stenózu renální artérie (zúžení cév v jedné nebo obou ledvinách).
- jestliže máte závažné městnavé srdeční selhávání (druh onemocnění srdce, kdy srdce nemůže vhánět dostatečné množství krve do těla).

### **Děti a dospívající**

Podávání přípravku Riprazo dětem a dospívajícím do 18 let věku se nedoporučuje.

### **Starší osoby**

U většiny pacientů ve věku 65 let a starších nevykazuje dávka přípravku Riprazo 300 mg oproti dávce 150 mg dodatečný prospěch při snižování krevního tlaku.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Riprazo**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Riprazo, pokud užíváte cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantací jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy), itrakonazol (lék užívaný k léčbě plísňových onemocnění) nebo chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).

Váš lékař může potřebovat změnit Vaši dávku a/nebo udělat jiná opatření, pokud užíváte některý z následujících léků:

- léky zvyšující obsah draslíku v krvi. Mezi ty patří draslík šetřící diuretika, doplňky draslíku.
- furosemid, léčivý přípravek, který patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli “vodu odstraňující” tablety, které zvyšují množství tvorby moči.
- jedna z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
  - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.
- nebo
  - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- ketokonazol, léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňové infekce.

- verapamil, léčivý přípravek užívaný ke snížení krevního tlaku, úpravě srdečního rytmu nebo k léčbě anginy pectoris.
- určité typy léčivých přípravků, které odstraňují bolest, nazývané nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs).

### **Přípravek Riprazo s jídlem a pitím**

Tento přípravek užívejte jednou denně s menším množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Neužívejte tento přípravek společně s grapefruitovou šťávou.

### **Těhotenství a kojení**

Neužívejte tento přípravek, pokud jste těhotná nebo kojíte (viz bod Neužívejte přípravek Riprazo). Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Pokud otěhotníte během užívání tohoto přípravku, přestaňte ho okamžitě užívat a poraďte se se svým lékařem.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento přípravek může vyvolat pocit závratí, a to může ovlivnit schopnost koncentrace. Dříve než budete řídit motorové vozidlo, obsluhovat stroje nebo vykonávat jiné činnosti, které vyžadují soustředění, ujistěte se, že víte, jak budete reagovat na účinky tohoto přípravku.

## **3. Jak se přípravek Riprazo užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepozorují žádné příznaky tohoto onemocnění. Mnoho se jich může cítit docela normálně. Je velmi důležité, abyste užíval(a) tento lék přesně podle pokynů svého lékaře, a tak dosáhl(a) nejlepších výsledků a snížil(a) riziko nežádoucích účinků. Dodržujte návštěvy u svého lékaře přesto, že se budete cítit dobře.

Obvyklá počáteční dávka přípravku je jedna 150mg tableta jednou denně. Účinek (snížení krevního tlaku) se projeví během dvou týdnů od zahájení léčby.

Podle Vaší odpovědi na léčbu Vám může lékař předepsat vyšší dávku, jednu 300mg tabletu jednou denně. Lékař Vám může předepsat Riprazo spolu s jinými léky, které se užívají k léčbě vysokého krevního tlaku.

### **Způsob podání**

Doporučuje se tablety zapíjet vodou. Tento přípravek užívejte jednou denně s menším množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Neužívejte tento přípravek společně s grapefruitovou šťávou.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Riprazo, než jste měl(a)**

Pokud jste náhodou užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Riprazo, poraďte se okamžitě s lékařem. Můžete potřebovat lékařské ošetření.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Riprazo**

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Riprazo, vezměte si ji, jakmile si na to vzpomenete a další dávku si vezměte v obvyklém čase. Pokud si však na to vzpomenete téměř v době, kdy máte užít další dávku, vezměte si jednoduše další dávku v obvyklém čase. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

##### **Některé nežádoucí účinky mohou být závažné:**

U několika málo pacientů se objevily tyto nežádoucí účinky (*mohou postihnout až 1 z 1000 osob*).

##### **Pokud se vyskytne kterýkoli z uvedených, sdělte to okamžitě svému lékaři:**

Těžká alergická reakce s příznaky jako vyrážka, svědění, otok obličeje nebo rtů nebo jazyka, potíže s dýcháním, závratě.

##### **Možné nežádoucí účinky:**

Časté (mohou postihnout méně než 1 z 10 osob): Průjem, bolest kloubů (artralgie), vysoká hladina draslíku v krvi, závratě.

Méně časté (mohou postihnout méně než 1 ze 100 osob): Kožní vyrážka (to může být rovněž příznakem alergických reakcí nebo angioedému – viz níže odstavec „Vzácné“), potíže s ledvinami, včetně akutního selhání ledvin (silně snížená tvorba moči), otoky rukou, kotníků nebo nohou (periferní edém), závažné kožní reakce (toxická epidermální nekrolýza a/nebo reakce ústní sliznice – zrudnutí, puchýřky na rtech, v oku nebo ústech, odlupování kůže, horečka), nízký krevní tlak, bušení srdce, kašel, svědění, svědivá vyrážka (kopřivka), zvýšená hladina jaterních enzymů.

Vzácné (mohou postihnout méně než 1 z 1 000 osob): Těžké alergické reakce (anafylaktické reakce), alergické reakce (přecitlivělost) a angioedém (příznaky, které mohou zahrnovat potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otok obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě), zvýšená hladina kreatininu v krvi, zrudnutí pokožky (erytém).

**Pokud se kterýkoli z uvedených nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Může být nutné přerušit užívání přípravku Riprazo.**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

#### 5. Jak přípravek Riprazo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

#### 6. Obsah balení a další informace

##### **Co přípravek Riprazo obsahuje**

Léčivou látkou je aliskirenium 150 mg (jako aliskiren-fumarát).

Pomocnými látkami jsou krospovidon, hypromelosa, magnesium-stearát, makrogol, mikrokrytalická celulóza, povidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, oxid titaničitý (E 171), černý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

### **Jak přípravek Riprazo vypadá a co obsahuje toto balení**

Riprazo 150 mg potahované tablety jsou světle růžové, bikonvexní kulaté tablety s potiskem "IL" na jedné straně a "NVR" na straně druhé.

Riprazo je dodáván v balení obsahujícím 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 nebo 280 tablet. Vícečetné balení obsahuje 84 (3x28), 98 (2x49) nebo 280 (20x14) tablet. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### **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 2122 2872

### **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

### **Ελλάδα**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

### **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 22 375 4888

**España**

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Lietuva**

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

**Portugal**

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

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 52 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Riprazo 300 mg potahované tablety** Aliskirenium

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Riprazo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Riprazo užívat
3. Jak se přípravek Riprazo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Riprazo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Riprazo a k čemu se používá**

Přípravek Riprazo obsahuje léčivou látku aliskiren. Aliskiren patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných inhibitory reninu. Riprazo pomáhá snižovat krevní tlak u dospělých. Inhibitory reninu snižují množství angiotenzinu II, který může organismus produkovat. Angiotenzin II působí zúžení cév, což zvyšuje krevní tlak. Snížení množství angiotenzinu II umožňuje uvolnění cév a tím snížení krevního tlaku.

Vysoký krevní tlak zvyšuje zatížení srdce a cév. Pokud toto trvá dlouhou dobu, mohou být poškozeny cévy mozku, srdce a ledvin. To může způsobit mozkovou příhodu, srdeční selhání, infarkt nebo selhání ledvin. Snížení krevního tlaku k normálním hodnotám snižuje riziko vzniku těchto příhod.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Riprazo užívat**

##### **Neužívejte přípravek Riprazo**

- jestliže jste alergický(á) na aliskiren nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6. Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), požádejte o radu svého lékaře.
- jestliže se u Vás vyskytly následující formy angioedému (obtíže při dýchání nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka):
  - angioedém v souvislosti s užíváním aliskirenu.
  - dědičný angioedém.
  - angioedém bez známé příčiny.
- v průběhu posledních 6 měsíců těhotenství, nebo jestliže kojíte, viz bod Těhotenství a kojení.
- jestliže užíváte cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantací jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy), itraconazol (lék užívaný k léčbě plísňových onemocnění) nebo chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).

- jestliže máte diabetes mellitus (cukrovku) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
  - “inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.
- nebo
  - “blokátorem receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Riprazo se poradte se svým lékařem:

- jestliže užíváte diuretika (druh léčivých přípravků známých také jako “vodu odstraňující” tablety, které zvyšují množství tvorby moči).
- jestliže jste léčen(a) některou z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
  - “inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.
- nebo
  - “blokátorem receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- jestliže máte poruchu funkce ledvin, lékař důkladně zvaží, zda je přípravek Riprazo pro Vás vhodný a může se rozhodnout Vás důkladně sledovat.
- jestliže jste již zažil(a) angioedém (obtíže při dýchání, nebo polykání, nebo otoky obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka). Pokud se tyto příznaky objeví, přestaňte užívat přípravek Riprazo a vyhledejte svého lékaře.
- jestliže máte stenózu renální artérie (zúžení cév v jedné nebo obou ledvinách).
- jestliže máte závažné městnavé srdeční selhávání (druh onemocnění srdce, kdy srdce nemůže vhánět dostatečné množství krve do těla).

### Děti a dospívající

Podávání přípravku Riprazo dětem a dospívajícím do 18 let věku se nedoporučuje.

### Starší osoby

U většiny pacientů ve věku 65 let a starších nevykazuje dávka přípravku Riprazo 300 mg oproti dávce 150 mg dodatečný prospěch při snižování krevního tlaku.

### Další léčivé přípravky a přípravek Riprazo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Riprazo, pokud užíváte cyklosporin (léčivý přípravek používaný u transplantací jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu nebo u jiných stavů např. revmatoidní artritidy nebo atopické dermatitidy), itrakonazol (lék užívaný k léčbě plísňových onemocnění) nebo chinidin (léčivý přípravek užívaný k úpravě srdečního rytmu).

Váš lékař může potřebovat změnit Vaši dávku a/nebo udělat jiná opatření, pokud užíváte některý z následujících léků:

- léky zvyšující obsah draslíku v krvi. Mezi ty patří draslík šetřící diuretika, doplňky draslíku.
- furosemid, léčivý přípravek, který patří do skupiny léků známých jako diuretika neboli “vodu odstraňující” tablety, které zvyšují množství tvorby moči.
- jedna z následujících skupin léků určených k léčbě vysokého krevního tlaku:
  - “inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu” jako je enalapril, lisinopril, ramipril apod.
- nebo
  - “blokátory receptoru pro angiotenzin II” jako je valsartan, telmisartan, irbesartan apod.
- ketokonazol, léčivý přípravek užívaný k léčbě plísňové infekce.

- verapamil, léčivý přípravek užívaný ke snížení krevního tlaku, úpravě srdečního rytmu nebo k léčbě anginy pectoris.
- určité typy léčivých přípravků, které odstraňují bolest, nazývané nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs).

### **Přípravek Riprazo s jídlem a pitím**

Tento přípravek užívejte jednou denně s menším množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Neužívejte tento přípravek společně s grapefruitovou šťávou.

### **Těhotenství a kojení**

Neužívejte tento přípravek, pokud jste těhotná nebo kojíte (viz bod Neužívejte přípravek Riprazo). Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Pokud otěhotníte během užívání tohoto přípravku, přestaňte ho okamžitě užívat a poraďte se se svým lékařem.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento přípravek může vyvolat pocit závratí, a to může ovlivnit schopnost koncentrace. Dříve než budete řídit motorové vozidlo, obsluhovat stroje nebo vykonávat jiné činnosti, které vyžadují soustředění, ujistěte se, že víte, jak budete reagovat na účinky tohoto přípravku.

## **3. Jak se přípravek Riprazo užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepozorují žádné příznaky tohoto onemocnění. Mnoho se jich může cítit docela normálně. Je velmi důležité, abyste užíval(a) tento lék přesně podle pokynů svého lékaře, a tak dosáhl(a) nejlepších výsledků a snížil(a) riziko nežádoucích účinků. Dodržujte návštěvy u svého lékaře přesto, že se budete cítit dobře.

Obvyklá počáteční dávka přípravku je jedna 150mg tableta jednou denně. Účinek (snížení krevního tlaku) se projeví během dvou týdnů od zahájení léčby.

Podle Vaší odpovědi na léčbu Vám může lékař předepsat vyšší dávku, jednu 300mg tabletu jednou denně. Lékař Vám může předepsat Riprazo spolu s jinými léky, které se užívají k léčbě vysokého krevního tlaku.

### **Způsob podání**

Doporučuje se tablety zapíjet vodou. Tento přípravek užívejte jednou denně s menším množstvím jídla, každý den nejlépe ve stejný čas. Neužívejte tento přípravek společně s grapefruitovou šťávou.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Riprazo, než jste měl(a)**

Pokud jste náhodou užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Riprazo, poraďte se okamžitě s lékařem. Můžete potřebovat lékařské ošetření.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Riprazo**

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Riprazo, vezměte si ji, jakmile si na to vzpomenete a další dávku si vezměte v obvyklém čase. Pokud si však na to vzpomenete téměř v době, kdy máte užít další dávku, vezměte si jednoduše další dávku v obvyklém čase. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

##### **Některé nežádoucí účinky mohou být závažné:**

U několika málo pacientů se objevily tyto nežádoucí účinky (*mohou postihnout až 1 z 1000 osob*).

##### **Pokud se vyskytne kterýkoli z uvedených, sdělte to okamžitě svému lékaři:**

Těžká alergická reakce s příznaky jako vyrážka, svědění, otok obličeje nebo rtů nebo jazyka, potíže s dýcháním, závratě.

##### **Možné nežádoucí účinky:**

Časté (mohou postihnout méně než 1 z 10 osob): Průjem, bolest kloubů (artralgie), vysoká hladina draslíku v krvi, závratě.

Méně časté (mohou postihnout méně než 1 ze 100 osob): Kožní vyrážka (to může být rovněž příznakem alergických reakcí nebo angioedému – viz níže odstavec „Vzácné“), potíže s ledvinami, včetně akutního selhání ledvin (silně snížená tvorba moči), otoky rukou, kotníků nebo nohou (periferní edém), závažné kožní reakce (toxická epidermální nekrolýza a/nebo reakce ústní sliznice – zrudnutí, puchýřky na rtech, v oku nebo ústech, odlupování kůže, horečka), nízký krevní tlak, bušení srdce, kašel, svědění, svědivá vyrážka (kopřivka), zvýšená hladina jaterních enzymů.

Vzácné (mohou postihnout méně než 1 z 1 000 osob): Těžké alergické reakce (anafylaktické reakce), alergické reakce (přecitlivělost) a angioedém (příznaky, které mohou zahrnovat potíže s dýcháním nebo polykáním, vyrážka, svědění, kopřivka nebo otok obličeje, rukou a nohou, očí, rtů a/nebo jazyka, závratě), zvýšená hladina kreatininu v krvi, zrudnutí pokožky (erytém).

**Pokud se kterýkoli z uvedených nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Může být nutné přerušit užívání přípravku Riprazo.**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

#### 5. Jak přípravek Riprazo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

#### 6. Obsah balení a další informace

##### **Co přípravek Riprazo obsahuje**

- Léčivou látkou je aliskirenium 300 mg (jako aliskiren-fumarát).
- Pomocnými látkami jsou krospovidon, hypromelosa, magnesium-stearát, makrogol, mikrokrytalická celulóza, povidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, oxid titaničitý (E 171), černý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

### **Jak přípravek Riprazo vypadá a co obsahuje toto balení**

Riprazo 300 mg potahované tablety jsou světle červené, bikonvexní, oválné tablety s potiskem "IU" na jedné straně a "NVR" na straně druhé.

Riprazo je dodáván v balení obsahujícím 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 nebo 280 tablet. Vícečetné balení obsahuje 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) nebo 280 (20x14) tablet. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### **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 2122 2872

### **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

### **Ελλάδα**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

### **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 22 375 4888

**España**

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Lietuva**

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

**Portugal**

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

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 52 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>