

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Riprazo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Heleroosa, kaksikkumer, ümmargune tablett, mille ühel poolel on märged „IL” ja teisel „150R”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Riprazo soovitatav annus on 150 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust, võib annust suurendada 300 mg-ni üks kord ööpäevas.

Antihüpertensiivne toime ilmneb kahe nädala jooksul (85...90%) pärast ravi alustamist annuses 150 mg üks kord ööpäevas.

Riprazo't võib kasutada monoterapiana või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega välja arvatud kombinatsioonis angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega (AKE inhibiitorid) või angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB) diabeediga või neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõelduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Riprazo't ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Riprazo samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3).

##### *Maksakahjustus*

Kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 5.2).

##### *Eakad patsiendid vanuses üle 65 aasta*

Aliskireeni soovitatav algannus eakatel on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

### *Lapsed*

Riprazo ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega. Riprazo-t tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Riprazo-t ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga (vt lõik 4.5).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse esimene ja teine trimester (vt lõik 4.6).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonasooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-gp inhibiitorid, ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Üldine

Tugeva ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Riprazo-ga katkestada (vt lõik 4.8).

Tõsise kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni [NYSA] klass III-IV).

#### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Riskirühma patsientidel on teatatud hüpotensiooni, süngoobi, rabanduse, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutuste juhtumitest (sealhulgas akuutne neerupuudulikkus). Eriti kui on kombineeritud seda süsteemi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad aliskireeni ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (AKE inhibiitor) või angiotensiin II retseptori blokaatori (ARB) kasutamisega soovitatav.

Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõik 4.3).

#### Anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem

Tuuletulekujärgselt on aliskireenravi ajal teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõik 4.8).

Samaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo, huulte, kõri ja/või keele turse).

Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega (vt lõik 4.8).

Eriiline ettevaatlikkus on vajalik patsientide puhul, kellel on eelsoodumus ülitundlikkusele.

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), aga eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Anafülaktilise reaktsiooni või angioödeemi tekkimisel tuleb Riprazo kasutamine kohe lõpetada ning alustada sobivat ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Patsienti tuleb informeerida vajadusest teatada arstile kõikidest allergilisele reaktsioonile viitavatest sümptomitest. Eriti hingamis- või neelamisraskustest, näo, jäsemete, silmade, huulte või keele turses. Keele, glotise või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

#### Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Väljendunud naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega (nt diureetikumi suuri annuseid saavatel) patsientidel võib Riprazo-ravi alustamise järgselt tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. See seisund tuleb korrigeerida enne Riprazo manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all.

#### Neerukahjustus

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud Riprazo kasutamist hüpertensioonis patsientidel, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  või  $1,70 \text{ mg/dl}$  naistel ja  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  või  $2,00 \text{ mg/dl}$  meestel ja/või  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), anamneesis dialüüs, nefrootiline sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Raske neerukahjustusega ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) patsientidele ei ole Riprazo soovitatav.

Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega, tuleb ka aliskireeni manustamisega olla ettevaatlik, kui samaaegselt esinevad neerufunktsiooni häireid soodustavad tegurid, nagu hüповoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Aliskireeni ja AKE inhibiitorite või ARB-ide samaaegne kasutamine on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

Turuletulekujärgselt on aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine.

#### Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Riprazo kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel suurenenud risk neerupuudulikkuse ja akuutse neerukahjustuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

#### *Kahekordne RAAS blokaad*

Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### *Tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid*

Ühekordsete annuste koostoimeuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C<sub>max</sub> umbes 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Kasv võib olla kõrgem suuremate aliskireeni annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C<sub>max</sub> vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Ei ole soovitatav (vt lõik 4.2)

#### *Greipfruudi mahl*

Greipfruudi mahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C<sub>max</sub> väärtuste languseni. Greipfruudi tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga viis aliskireeni AUC 61% vähenemiseni ja koos 300 mg aliskireeniga AUC 38% vähenemiseni. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilise anioon-transportpolüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest greipfruudi mahla poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu greipfruudi mahla koos Riprazo-ga tarvitada.

### Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus

#### *P-gp koostoimed*

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni soolde imendumises ja sapi erituses. P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust umbes 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada Riprazo biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka substraatide valikut koe omastamiseks ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

#### *Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid*

Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimel peaks jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktis ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

#### *Kaaliumitaset mõjutavad ravimid*

Samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega, MSPVA' dega või teiste ainetega, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) võib suurendada kaaliumisisaldus seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainetega samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

### *Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd)*

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega võivad MSPVA'd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab aliskireeni kombineerimisel MSPVA'dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

### *Furosemiid*

Kui aliskireeni manustati koos furosemiidiga, vähenesid furosemiidi AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 28% ja 49%. Seetõttu on furosemiidravi alustamisel ja annuse kohandamisel soovitatav jälgida ravitoimet, et vältida liiga väikese annuse kasutamist vedeliku ülekoormuse kliinilistes olukordades.

### *Varfariin*

Riprazo toimet varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

### *Koostoime toiduga*

Väikese ja suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt vähendanud Riprazo imendumist (vt lõik 4.2).

### Koostoimed puuduvad

- Ravimid, mida on uuritud kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenoolool, tselekoksiib, pioglitatsioon, allopurinool, isosorbiid-5-mononitraat ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.
- Aliskireeni manustamisel koos metformiini ( $\downarrow$ 28%), amlodipiini ( $\uparrow$ 29%) või tsimetidiiniga ( $\uparrow$ 19%) muutus Riprazo  $C_{max}$  või AUC 20...30%. Koos atorvastatiiniga manustamisel suurenesid Riprazo püsikontsentratsiooni faasi AUC ja  $C_{max}$  50%. Riprazo samaaegsel manustamisel puudus oluline toime atorvastatiini, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta Riprazo või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.
- Riprazo võib veidi vähendada digoksiini ja verapamiili biosaadavust.
- *CYP450-ga seotud koostoimed*  
Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoen süüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Mistõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite süsteemset ekspositsiooni, mis inhibeervad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega vastastikkust mõju CYP450 isoen süümide inhibitsioonist või induksioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeervad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni ekspositsiooni (vt teisi P-glükoproteiiniga seotud koostoimeid lõigus 4.5).
- *P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid*  
Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenoolooli, digoksiini, amlodipiini või tsimetidiiniga. Koos atorvastatiiniga (80 mg) manustamisel suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni seisundi AUC ja  $C_{max}$  50%. Katseloomadel on kindlaks tehtud, et Riprazo biosaadavusel on määrava tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada Riprazo biosaadavust.
- *Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid*  
Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraadide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid greipfruudi mahlaga).

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Riprazo kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Rottidel ja küülikutel ei olnud Riprazo teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAAS'i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarengute ja vastsündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt RAAS'i mõjutavaid ravimeid, ei tohi Riprazo't kasutada raseduse esimese trimestri ajal või rasedust planeerivatel naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3). RAAS'i mõjutavaid ravimeid määravad arstid peaksid viljakas eas naised teavitama nende ravimitega seotud võimalikust ohust raseduse ajal. Kui ravi ajal ilmneb rasedus, tuleb Riprazo kasutamine järelilikult lõpetada.

### Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen eritub rinnapiima. Riprazo eritus lakteerivate rottide piima. Seetõttu ei ole ravimi kasutamine imetavatel naistel soovitatav.

### Fertiilsus

Kliinilised andmed fertiilsuse kohta puuduvad.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Riprazo-l on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Ent autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meele pidada, et Riprazo võtmine võib mõnikord põhjustada peeringlust või väsimust.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofili kokkuvõte

Riprazo ohutust on hinnatud enam kui 7800 patsiendil, kellest enam kui 2300 on ravi saanud üle 6 kuu ja enam kui 1200 üle 1 aasta. Kõrvaltoimete esinemissagedusel ei olnud seost soo, vanuse, kehamassi indeksi, rassi ega etnilise kuuluvusega. Turuletulekuajarsel perioodil esinenud tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad anafülaktiline reaktsioon ja angioödeem, mis võivad esineda harva (vähem kui 1 juhtum 1000 patsiendi kohta). Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul:

Kõrvaltoimed (tabel 1) on liigitatud esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedasemast ning kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1

<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv:	Anafülaktilised reaktsioonid, ülitundlikkusreaktsioonid
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage:	Peapööritus
<b>Südame häired</b>	
Aeg-ajalt:	Südamepekslemine
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt:	Hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt:	Kõha
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage:	Kõhulahtisus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt:	Tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja suulimaskesta reaktsioonid, lööve, pruriit, nõgestõbi
Harv:	Angioödeem, erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage:	Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt:	Äge neerupuudulikkus, neerufunktsiooni häired
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Aeg-ajalt:	Perifeerne ödeem
<b>Uuringud</b>	
Sage:	Hüperkaleemia
Aeg-ajalt:	Maksensüümide taseme tõus
Harv:	Hemoglobiini taseme langus, hematokriti taseme langus, kreatiniini sisalduse suurenemine veres

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem on esinenud ravi ajal aliskireeniga.

Kontrolitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näi ajatuga.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest või angioödeemile viitavatest sümptomitest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (AKE inhibiitorid või ARB-id) kasutamise järgselt.

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega.

Ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaktilistest reaktsioonidest, on teatatud ka turustamisjärgselt (vt lõik 4.4).



Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised ülitundlikkusreaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on teatatud artralgiia esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

#### Laboratoorsed leiud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis Riprazo manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud Riprazo'l kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhuga triglütseriidide, tühja kõhuga glükoosi- või kusihappe sisaldusele.

*Hemoglobiin ja hematokrit:* Täheledata hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheledatakse ka teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu ACE inhibiitorid ja ARB-id.

*Seerumi kaaliumisisaldus:* Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Ravimi üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. Üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

### Ravi

Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleb alustada toetavat ravi.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (< 2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniini-angiotensiinisüsteemi toimivad ained; reniini inhibiitorid, ATC-kood: C09XA02

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen RAAS'i aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ja vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS'i inhibiitorid (AKE inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB)) põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensioonilistel patsientidel aliskireen-ravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva toime kliiniline tähtsus.

#### Hüpertensioon

Hüpertensioonilistel patsientidel viis Riprazo 150 mg ja 300 mg annuste üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli keskmine maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiivne toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Riprazo kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Riprazo monoterapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiivsete ravimite rühmadega (AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotiasiid – HCTZ) võrreldes langetas Riprazo 300 mg süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimetel 12 ravinädala möödudes.

Kombinatsioonravi uuringud on olnud Riprazo lisamisel hüdroklorotiasiidile (diureetikum), amlodipiinile (kaltsiumikanali blokaator) ja atenoloolile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid hästi talutavad. Hüdroklorotiasiidile lisamisel kutsus Riprazo esile aditiivse vererõhku langetava toime. Patsientidel, kellel ei olnud saavutatud piisavat ravivastust 5 mg kaltsiumikanali blokaatori amlodipiini kasutamisel, tagas 150 mg Riprazo lisamine vererõhku langetava toime, mis saavutati sarnaselt amlodipiini annuse suurendamisega 10 mg-ni, kuid tursete esinemissagedus oli väiksem (aliskireen 150 mg/amlodipiin 5 mg 2,1% vs. amlodipiin 10 mg 11,2%).

Aliskireenil põhinev ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsuuringus 901-l essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil ( $\geq 65$  aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotiasiid (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel eakal ( $\geq 65$  aastased) ja väga eakal (30%  $\geq 75$  aastaseid) patsiendil, alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kasutamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Ülekaalulistel hüpertensiivsetel patsientidel, kellel ei saavutatud piisavat ravivastust HCTZ 25 mg kasutamisel, tagas 300 mg Riprazo lisamine täiendava vererõhu languse, mis oli võrreldav 300 mg irbesartaani või 10 mg amlodipiini lisamisega saavutatud toimega.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said Riprazo-t monoterapiat. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt (< 1%) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Pärast nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögi- või vererõhu või PRA osas.

36-nädalases uuringus, mis hõlmas 820 isheemilise vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsienti, ei täheldatud aliskireeni manustamisel lisaks foonravile platseeboga võrreldes muutusi vatsakese remodelleerumises, mida hinnati vasaku vatsakese lõpp-süstoolse mahu põhjal.

Kardiovaskulaarsete surmade, südamepuudulikkuse haiglaravi, korduva infarkti, insuldi ja südame äkksurmaste elustamiste kombineeritud esinemissagedused olid aliskireeni ja platseebo rühmas sarnased. Aliskireeni manustavatel patsientidel seas oli aga platseeborühmaga võrreldes oluliselt kõrgem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) koos või ilma kardiovaskulaarhaiguseta. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireeni 300 mg platseeboga lisamisega standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Esialgsed uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määramaks 1,09 platseebo kasuks (95% Usaldusintervall: 0,97, 1,22, 2-poolne  $p=0,17$ ). Lisaks märgati platseeboga võrreldes aliskireeni puhul tõsiste kõrvaltoimete esinemise tõusu, neerukõrvaltoimed (4,7% vs. 3,3%), hüperkaleemia (36,9% vs. 27,1%), hüpotensioon (18,4% vs. 14,6%) ja rabandus (2,7% vs. 2,0%). Mittefataalset rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

Riprazo kasulik toime suuremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele ning sihtorgani kahjustusele on praegu teadmata.

#### Südame elektrofüsioloogia

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.

#### Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Riprazo-ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Kõrge rasvasisaldusega toit vähendab  $C_{\max}$  kuni 85% ja AUC kuni 70%. Püsikontsentratsioonil vähendavad madala rasvasisaldusega toidud hüpertensiivsetel patsientidel  $C_{\max}$  76% ja  $AUC_{0-\text{tau}}$  67% võrra. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

### Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

### Biotransformatsioon ja eritumine

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest kogunusest metaboliseeritakse. Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

### Lineaarsus

Aliskireeni ekspositsioon suureneb eaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja  $C_{\max}$  vastavalt ~2,3 ja 2,6 kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mitte-lineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumise kohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

### Patsientide erirühmad

Aliskireen on efektiivne üks kord päevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel, mille toime ei sõltu soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Eakatel inimestel (> 65 aastased) on AUC 50% kõrgem kui noortel. Sugu, kehakaal ja etniline kuuluvus ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral aliskireeni farmakokineetikat.

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja  $C_{\max}$  olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja Riprazo algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4) Riprazo-t ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Riprazo samaaegne kasutamine koos ARB-ide või ACE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3).

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas ( $C_{\max}$  vähem kui 1,2 kordne muutus; AUC kuni 1,6 kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutnud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeenset potentsiaali on hinnatud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsuolo adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil on teadaolev ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskesta kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensusuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes. Uuringud hõlmasid *in vitro* analüüse bakteri- ja imetajarakkudega ning *in vivo* uuringuid rottidel.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnunud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate süsteemse ekspositsiooni väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Farmakoloogilised ohutusuurinud ei näidanud ühtki kõrvatoimet närvi-, hingamis- või kardiovaskulaarfunktsioonidele. Toimed loomadel korduva annusega toksilisuse uuringutes olid kooskõlas teadaoleva lokaalse ärritava toimega või aliskireeni oodatava farmakoloogilise toimega.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Krospovidoon  
Magneesiumstearaat  
Mikrokristalne tselluloos  
Povidoon  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Hüpromelloos  
Makrogool  
Talk  
Must raudoksiid (E 172)  
Punane raudoksiid (E 172)  
Titaandioksiid (E 171)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PA/Alu/PVC – Alu blistrid:

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 või 280 tabletti pakendis.

84 (3x28), 98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti multipakendis.

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) – Alu blistrid:

14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 või 280 tabletti pakendis.

98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti multipakendis.

56 ja 98 (2x49) tabletti üheannuseliste perforeeritud blistritega pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/409/001-010

EU/1/07/409/021-030

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. august 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. august 2012

## **10. TEKSTILÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Riprazo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Helepunane, kaksikkumer, ovaalne tablett, mille ühel poolel on märged „IU” ja teisel „NVR”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Riprazo soovitatav annus on 150 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust, võib annust suurendada 300 mg-ni üks kord ööpäevas.

Antihüpertensiivne toime ilmneb kahe nädala jooksul (85...90%) pärast ravi alustamist annuses 150 mg üks kord ööpäevas.

Riprazo't võib kasutada monoterapiana või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega välja arvatud kombinatsioonis angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega (AKE inhibiitorid) või angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB) diabeediga või neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõelduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Riprazo't ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Riprazo samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3).

##### *Maksakahjustus*

Kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 5.2).

##### *Eakad patsiendid vanuses üle 65 aasta*

Aliskireeni soovitatav algannus eakatel on 150 mg. Enamusel eakatest patsientidest ei täheldatud pärast annuse tõstmist 300 mg-ni kliiniliselt olulist täiendavat vererõhu langust.

## *Lapsed*

Riprazo ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

## Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega. Riprazo-t tuleb võtta koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Riprazo-t ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga (vt lõik 4.5).

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Aliskireenravi ajal esinenud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse esimene ja teine trimester (vt lõik 4.6).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine tsüklosporiiniga ja itrakonasooliga, mis on mõlemad väga tugevad P-gp inhibiitorid, ning teiste tugevate P-gp inhibiitoritega (nt kinidiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Aliskireeni samaaegne kasutamine koos ARB-ide või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Üldine

Tugeva ja püsiva kõhulahtisuse tekkimisel tuleb ravi Riprazo-ga katkestada (vt lõik 4.8).

Tõsise kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel tuleb aliskireeni kasutada ettevaatusega (New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni [NYSA] klass III-IV).

### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Riskirühma patsientidel on teatatud hüpotensiooni, süngoobi, rabanduse, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutuste juhtumitest (sealhulgas akuutne neerupuudulikkus). Eriti kui on kombineeritud seda süsteemi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad aliskireeni ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (AKE inhibiitor) või angiotensiin II retseptori blokaatori (ARB) kasutamisega soovitatav.

Aliskireeni kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või AKE inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vt lõik 4.3).

### Anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem

Tuuletulekujärgselt on aliskireenravi ajal teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõik 4.8).

Samaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel kirjeldatud angioödeemi või angioödeemile viitavaid sümptome (näo, huulte, kõri ja/või keele turse).

Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid) kasutamise järgselt (vt lõik 4.8).



Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega (vt lõik 4.8).

Eriiline ettevaatlikkus on vajalik patsientide puhul, kellel on eelsoodumus ülitundlikkusele.

Patsiendid, kellel on anamneesis angioödeem, võivad olla enam ohustatud angioödeemi tekkest aliskireenravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik aliskireeni määramisel patsientidele, kellel on esinenud angioödeem ning neid patsiente tuleb ravi ajal (vt lõik 4.8), aga eriti ravi alguses, hoolikalt jälgida.

Anafülaktilise reaktsiooni või angioödeemi tekkimisel tuleb Riprazo kasutamine kohe lõpetada ning alustada sobivat ravi ja jälgimist kuni sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Patsienti tuleb informeerida vajadusest teatada arstile kõikidest allergilisele reaktsioonile viitavatest sümptomitest. Eriti hingamis- või neelamisraskustest, näo, jäsemete, silmade, huulte või keele turses. Keele, glotise või kõri haaratuse korral tuleb manustada adrenaliini. Lisaks tuleb rakendada abinõusid hingamisteede avatuna hoidmiseks.

#### Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Väljendunud naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega (nt diureetikumi suuri annuseid saavatel) patsientidel võib Riprazo-ravi alustamise järgselt tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. See seisund tuleb korrigeerida enne Riprazo manustamist või tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all.

#### Neerukahjustus

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud Riprazo kasutamist hüpertensioonis patsientidel, kellel on raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  või  $1,70 \text{ mg/dl}$  naistel ja  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  või  $2,00 \text{ mg/dl}$  meestel ja/või  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), anamneesis dialüüs, nefrootiline sündroom või renovaskulaarne hüpertensioon. Raske neerukahjustusega ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) patsientidele ei ole Riprazo soovitatav.

Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega, tuleb ka aliskireeni manustamisega olla ettevaatlik, kui samaaegselt esinevad neerufunktsiooni häireid soodustavad tegurid, nagu hüповoleemia (tuleneb nt vere kaotusest, ägedast või pikaajalisest diarröast, pikaajalisest oksendamisest jms), südamehaigus, maksahaigus, diabeet või neeruhaigus. Aliskireeni ja AKE inhibiitorite või ARB-ide samaaegne kasutamine on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Turuletulekujärgselt on teatatud aliskireenravi saanud riskigrupi patsientidel peale ravi katkestamist ägeda neerupuudulikkuse taastekkest. Igasuguste neerupuudulikkusele viitavate tunnuste korral tuleb aliskireeni võtmine koheselt lõpetada.

Turuletulekujärgselt on aliskireeniga täheldatud kaaliumitaseme tõusu seerumis ja seda võib halvendada samaaegne kasutamine koos teiste RAAS'i mõjutavate ainetega või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVAd). Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine.

#### Neeruarteri stenoos

Puuduvad kontrollitud kliinilised andmed Riprazo kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nagu teiste reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega on ka aliskireeniga ravitud patsientidel suurenenud risk neerupuudulikkuse ja akuutse neerukahjustuse tekkeks. Seetõttu tuleb suhtuda sellistesse patsientidesse ettevaatusega. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

#### *Kahekordne RAAS blokaad*

Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### *Tugevad P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid*

Ühekordsete annuste koostoimeuuring tervetel isikutel on näidanud, et tsüklosporiini (200 ja 600 mg) toimel suureneb 75 mg aliskireeni C<sub>max</sub> umbes 2,5 korda ning AUC ligikaudu 5 korda. Kasv võib olla kõrgem suuremate aliskireeni annuste korral. Tervetel isikutel on näidatud, et itrakonasooli (100 mg) toimel suureneb aliskireeni (150 mg) AUC ja C<sub>max</sub> vastavalt 6,5 ja 5,8 korda. Seetõttu on aliskireeni ja tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Ei ole soovitatav (vt lõik 4.2)

#### *Greipfruudi mahl*

Greipfruudi mahla tarvitamine koos aliskireeniga viis aliskireeni AUC ja C<sub>max</sub> väärtuste languseni. Greipfruudi tarvitamine koos 150 mg aliskireeniga viis aliskireeni AUC 61% vähenemiseni ja koos 300 mg aliskireeniga AUC 38% vähenemiseni. See langus on tõenäoliselt tingitud aliskireeni orgaanilise anioon-transportpolüpeptiidiga seondumise inhibeerimisest greipfruudi mahla poolt seedetraktis. Seetõttu ei tohi ravitoime vähenemise tõttu greipfruudi mahla koos Riprazo-ga tarvitada.

### Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus

#### *P-gp koostoimed*

Prekliinilistes uuringutes leiti, et MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on põhiline väljavoolusüsteem, mis osaleb aliskireeni soolde imendumises ja sapi erituses. P-gp indutseerija rifampitsiin vähendas kliinilises uuringus aliskireeni biosaadavust umbes 50%. Teised P-gp indutseerijad (naistepuna) võivad vähendada Riprazo biosaadavust. Kuigi aliskireeni kohta ei ole seda uuritud, on teada, et P-gp kontrollib ka substraatide valikut koe omastamiseks ja P-gp inhibiitorid võivad suurendada kontsentratsiooni suhet koest plasmasse. Järelikult P-gp inhibiitorid võivad suurendada koekontsentratsiooni rohkem kui plasmakontsentratsiooni. Ravimite võimalikud P-glükoproteiiniga seotud koostoimed sõltuvad tõenäoliselt selle transportsüsteemi inhibeerimise astmest.

#### *Keskmise tugevusega P-gp inhibiitorid*

Ketokonasooli (200 mg) või verapamiili (240 mg) manustamine koos aliskireeniga (300 mg) viis vastavalt aliskireeni plasmakontsentratsiooni (AUC) 76% või 97% suurenemiseni. Aliskireeni plasmakontsentratsiooni muutus ketokonasooli või verapamiili toimel peaks jääma aliskireeni kahekordse annuse manustamisel saavutatava vahemiku piiridesse. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on aliskireeni kuni 600 mg annused (600 mg on kaks korda suurem suurimast soovitatavast raviannusest) olnud hästi talutavad. Prekliinilistes uuringutes leiti, et aliskireeni ja ketokonasooli koosmanustamine suurendab aliskireeni imendumist seedetraktis ja vähendab sapi eritust. Seetõttu tuleb aliskireeni samaaegsel manustamisel ketokonasooli, verapamiili või teiste keskmise tugevusega P-gp inhibiitoritega olla ettevaatlik (klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, amiodaroon).

#### *Kaaliumitaset mõjutavad ravimid*

Samaaegsel kasutamisel koos teiste RAAS'i mõjutavate ainete, MSPVA' dega või teiste ainete, mis tõstavad seerumi kaaliumitaset (nt kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumit sisaldavad soolaasendajad, hepariin) võib suurendada kaaliumisisaldus seerumis. Kui seerumi kaaliumitaset mõjutavate ainete samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb olla ettevaatlik. Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ning ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

### *Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd)*

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega võivad MSPVA'd vähendada aliskireeni antihüpertensiivset toimet. Mõnedel neerufunktsiooni langusega patsientidel (dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib aliskireeni ja MSPVA'de samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni täiendava halvenemiseni, sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse tekkeni, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu peab aliskireeni kombineerimisel MSPVA'dega olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul.

### *Furosemiid*

Kui aliskireeni manustati koos furosemiidiga, vähenesid furosemiidi AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 28% ja 49%. Seetõttu on furosemiidravi alustamisel ja annuse kohandamisel soovitatav jälgida ravitoimet, et vältida liiga väikese annuse kasutamist vedeliku ülekoormuse kliinilistes situatsioonides.

### *Varfariin*

Riprazo toimet varfariini farmakokineetikale ei ole kindlaks määratud.

### *Koostoime toiduga*

Väikese ja suure rasvasisaldusega toidud on oluliselt vähendanud Riprazo imendumist (vt lõik 4.2).

### Koostoimed puuduvad

- Ravimid, mida on uuritud kliinilis-farmakokineetilistes uuringutes, on atsenokumarool, atenoolool, tselekoksiib, pioglitatsioon, allopurinool, isosorbiid-5-mononitrat ja hüdroklorotiasiid. Koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.
- Aliskireeni manustamisel koos metformiini (↓28%), amlodipiini (↑29%) või tsimetidiiniga (↑19%) muutus Riprazo  $C_{max}$  või AUC 20...30%. Koos atorvastatiiniga manustamisel suurenesid Riprazo püsikontsentratsiooni faasi AUC ja  $C_{max}$  50%. Riprazo samaaegsel manustamisel puudus oluline toime atorvastatiini, metformiini või amlodipiini farmakokineetikale. Selle tulemusena ei ole vaja muuta Riprazo või teiste samaaegselt manustatavate ravimite annust.
- Riprazo võib veidi vähendada digoksiini ja verapamiili biosaadavust.
- *CYP450-ga seotud koostoimed*  
Aliskireen ei inhibeeri CYP450 isoen süüme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireen ei indutseeri CYP3A4. Mistõttu aliskireen ei tohiks mõjutada ravimite süsteemset ekspositsiooni, mis inhibeerivad või indutseerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende kaudu. Aliskireen metaboliseerub minimaalselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Seega vastastikkust mõju CYP450 isoen süümide inhibitsioonist või induksioonist ei ole oodata. Siiski CYP3A4 inhibiitorid mõjutavad sageli ka P-gp. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, mis samuti inhibeerivad P-gp, võib oodata suurenenud aliskireeni ekspositsiooni (vt teisi P-glükoproteiiniga seotud koostoimeid lõigus 4.5).
- *P-gp substraadid ja nõrgad inhibiitorid*  
Ei ole täheldatud olulisi koostoimeid atenoolooli, digoksiini, amlodipiini või tsimetidiiniga. Koos atorvastatiiniga (80 mg) manustamisel suurenesid aliskireeni (300 mg) püsikontsentratsiooni seisundi AUC ja  $C_{max}$  50%. Katseloomadel on kindlaks tehtud, et Riprazo biosaadavusel on määrava tähtsusega P-gp. P-gp indutseerijad (naistepuna, rifampitsiin) võivad seetõttu vähendada Riprazo biosaadavust.
- *Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid*  
Prekliinilistes uuringutes täheldati, et aliskireen võib kuuluda orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide substraadide hulka. Seega on OATP inhibiitorite ja aliskireeni samaaegsel manustamisel võimalik koostoimete tekkimine (vt koostoimeid greipfruudi mahlaga).

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Riprazo kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Rottidel ja küülikutel ei olnud Riprazo teratogeenne (vt lõik 5.3). Teisi otseselt RAAS'i mõjutavaid ravimeid on seostatud loote tõsiste väärarengute ja vastsündinu surmaga. Nagu ka teisi otseselt RAAS'i mõjutavaid ravimeid, ei tohi Riprazo't kasutada raseduse esimese trimestri ajal või rasedust planeerivatel naistel ning ravim on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3). RAAS'i mõjutavaid ravimeid määravad arstid peaksid viljakas eas naised teavitama nende ravimitega seotud võimalikust ohust raseduse ajal. Kui ravi ajal ilmneb rasedus, tuleb Riprazo kasutamine järelilikult lõpetada.

### Imetamine

Ei ole teada, kas aliskireen eritub rinnapiima. Riprazo eritus lakteerivate rottide piima. Seetõttu ei ole ravimi kasutamine imetavatel naistel soovitatav.

### Fertiilsus

Kliinilised andmed fertiilsuse kohta puuduvad.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Riprazo-l on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Ent autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meele pidada, et Riprazo võtmine võib mõnikord põhjustada peeringlust või väsimust.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofili kokkuvõte

Riprazo ohutust on hinnatud enam kui 7800 patsiendil, kellest enam kui 2300 on ravi saanud üle 6 kuu ja enam kui 1200 üle 1 aasta. Kõrvaltoimete esinemissagedusel ei olnud seost soo, vanuse, kehamassi indeksi, rassi ega etnilise kuuluvusega. Turuletulekuajarsel perioodil esinenud tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad anafülaktiline reaktsioon ja angioödeem, mis võivad esineda harva (vähem kui 1 juhtum 1000 patsiendi kohta). Kõige sagedasem kõrvaltoime on kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul:

Kõrvaltoimed (tabel 1) on liigitatud esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedasemast ning kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1

<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv:	Anafülaktilised reaktsioonid, ülitundlikkusreaktsioonid
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage:	Peapööritus
<b>Südame häired</b>	
Aeg-ajalt:	Südamepekslemine
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt:	Hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt:	Kõha
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage:	Kõhulahtisus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt:	Tõsised nahakõrvaltoimed, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja suulimaskesta reaktsioonid, lööve, pruriit, nõgestõbi
Harv:	Angioödeem, erüteem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage:	Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt:	Äge neerupuudulikkus, neerufunktsiooni häired
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Aeg-ajalt:	Perifeerne ödeem
<b>Uuringud</b>	
Sage:	Hüperkaleemia
Aeg-ajalt:	Maksensüümide taseme tõus
Harv:	Hemoglobiini taseme langus, hematokriti taseme langus, kreatiniini sisalduse suurenemine veres

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem on esinenud ravi ajal aliskireeniga.

Kontrolitud kliinilistes uuringutes esines angioödeemi ja ülitundlikkusreaktsioone ravi ajal aliskireeniga harva ning esinemissagedused olid võrreldavad platseebo või võrdlusravimite vastavate näitajatega.

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud angioödeemi juhtudest või angioödeemile viitavatest sümptomitest (näo, huulte, kõri ja/või keele turse). Mitmetel patsientidel oli anamneesis angioödeem või angioödeemile viitavad sümptomid, mis olid mõnel juhul tekkinud angioödeemi põhjustada võivate ravimite, sealhulgas RAAS blokaatorite (AKE inhibiitorid või ARB-id) kasutamise järgselt.

Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemist või angioödeemi sarnastest reaktsioonidest kui aliskireeni manustati samaaegselt koos AKE inhibiitorite ja/või ARB-idega.

Ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaktilistest reaktsioonidest, on teatatud ka turustamisjärgselt (vt lõik 4.4).

Patsiendid peavad katkestama ravi ja võtma ühendust arstiga, kui tekivad ükskõik millised ülitundlikkusreaktsioonile/angioödeemile viitavad nähud (eriti hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, jäsemete, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus) (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on teatatud artralgiia esinemisest. Mõnedel juhtudel on see olnud osa ülitundlikkusreaktsioonist.

Turuletulekujärgselt on teatatud riskigrupi patsientidel neerufunktsiooni häiretest ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

#### Laboratoorsed leiud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis Riprazo manustamisel harva standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. Hüpertensiivsete patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes ei olnud Riprazo'l kliiniliselt olulist mõju üldkolesterooli, kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli, tühja kõhuga triglütseriidide, tühja kõhuga glükoosi- või kusihappe sisaldusele.

*Hemoglobiin ja hematokrit:* Täheledata hemoglobiinisalduse ja hematokriti vähest langust (keskmine vähenemine vastavalt umbes 0,05 mmol/l ja 0,16 mahuprotsenti). Ükski patsient ei katkestanud ravi aneemia tõttu. Seda toimet täheledatakse ka teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul, nagu ACE inhibiitorid ja ARB-id.

*Seerumi kaaliumisisaldus:* Aliskireeni kasutamisel märgati seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja see võib tõusta teiste RAAS'i mõjutavate ainete või MSPVAde samaaegsel kasutamisel. Kui koosmanustamist peetakse vajalikuks, on oluline tavapärase meditsiinilise praktika järgimine, soovitatav on neerufunktsiooni, sealhulgas seerumi elektrolüütide perioodiline määramine. Aliskireeni ja ARB-ide või ACE inhibiitorite kombinatsioon on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja ei ole soovitatav teistel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Ravimi üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. Üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon, mis on seotud aliskireeni antihüpertensiivse toimega.

### Ravi

Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleb alustada toetavat ravi.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel läbi viidud uuringus oli aliskireeni dialüüsi kliirens madal (< 2% suukaudsest kliirensist). Seetõttu ei ole dialüüs aliskireeni üleannustamise korral sobiv.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniini-angiotensiinisüsteemi toimivad ained; reniini inhibiitorid, ATC-kood: C09XA02

Aliskireen on suukaudselt aktiivne mittepeptiidse koostisega tugeva ja selektiivse otsese toimega inimese reniini inhibiitor.

Ensüümi reniini inhibeerides pärsib aliskireen RAAS'i aktivatsiooni, blokeerides angiotensinogeeni konversiooni angiotensiin I-ks ja vähendades angiotensiin I ja angiotensiin II sisaldust. Kui teised RAAS'i inhibeeringid (AKE inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB)) põhjustavad plasma reniini aktiivsuse (PRA) kompensatoorset suurenemist, väheneb hüpertensiivsetel patsientidel aliskireen-ravi tulemusena PRA ligikaudu 50...80%. Sarnast vähenemist täheldati aliskireeni kombineerimisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praegusel ajal pole teada PRA'le erineva toime kliiniline tähtsus.

#### Hüpertensioon

Hüpertensiivsetel patsientidel viis Riprazo 150 mg ja 300 mg annuste üks kord päevas manustamine nii süstoolse kui diastoolse vererõhu annusest sõltuva languseni, mis püsis kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (toime püsimine varastel hommikutundidel) ning 300 mg annuse puhul oli keskmine maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe kuni 98%. 85...90% maksimaalsest vererõhku langetavast toimest täheldati 2 nädala möödudes. Antihüpertensiivne toime püsis pikaajalise ravi käigus ning ei sõltunud vanusest, soost, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest. Riprazo kasutamist on uuritud 1864-l 65-aastaselt ja vanemal patsiendil ning 426-l 75-aastaselt ja vanemal patsiendil.

Riprazo monoterapia uuringutes on täheldatud teiste antihüpertensiivsete ravimite rühmadega (AKE inhibiitorid ja ARB) võrreldavat vererõhku langetavat toimet. Diureetikumiga (hüdroklorotiasiid – HCTZ) võrreldes langetas Riprazo 300 mg süstoolset/diastoolset vererõhku 17,0/12,3 mmHg võrra, võrreldes langusega 14,4/10,5 mmHg võrra HCTZ 25 mg toimetel 12 ravinädala möödudes.

Kombinatsioonravi uuringud on olnud Riprazo lisamisel hüdroklorotiasiidile (diureetikum), amlodipiinile (kaltsiumikanali blokaator) ja atenoloolile (beetablokaator). Need kombinatsioonid olid hästi talutavad. Hüdroklorotiasiidile lisamisel kutsus Riprazo esile aditiivse vererõhku langetava toime. Patsientidel, kellel ei olnud saavutatud piisavat ravivastust 5 mg kaltsiumikanali blokaatori amlodipiini kasutamisel, tagas 150 mg Riprazo lisamine vererõhku langetava toime, mis saavutati sarnaselt amlodipiini annuse suurendamisega 10 mg-ni, kuid tursete esinemissagedus oli väiksem (aliskireen 150 mg/amlodipiin 5 mg 2,1% vs. amlodipiin 10 mg 11,2%).

Aliskireenil põhinenud ravi efektiivsust ja ohutust võrreldi ramipriilipõhise raviga 9 kuud kestnud samaväärsusuuringus 901-l essentsiaalse süstoolse hüpertensiooniga eakal patsiendil ( $\geq 65$  aastat). 36 nädala jooksul manustati 150 mg või 300 mg aliskireeni päevas või 5 mg või 10 mg ramipriili päevas, kusjuures täiendavalt oli võimalik hüdroklorotiasiid (12,5 mg või 25 mg) lisamine nädalal 12 ja amlodipiini (5 mg või 10 mg) lisamine nädalal 22. 12 nädala jooksul alandas aliskireeni monoterapia süstoolset/diastoolset vererõhku 14,0/5,1 mmHg võrra, kusjuures ramipriil alandas vererõhku vastavalt 11,6/3,6 mmHg, mis tähendab, et valitud annuste kasutamisel ei olnud aliskireen halvem kui ramipriil ning süstoolse ja diastoolse vererõhu erinevused olid statistiliselt olulised. Mõlemas raviõlas oli talutavus võrreldav, ehkki kõha kirjeldati ramipriilravi korral rohkem kui aliskireenraviga (14,2% vs 4,4%), samas kui kõhulahtisus oli aliskireenraviga sagedasem kui ramipriilraviga (6,6% vs 5,0%).

Kaheksanädalases uuringus, mis teostati 754 hüpertensiivsel eakal ( $\geq 65$  aastased) ja väga eakal (30%  $\geq 75$  aastaseid) patsiendil, alandasid 75 mg, 150 mg ja 300 mg suurused aliskireeni annused nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. 300 mg aliskireeni kastamisel ei täheldatud 150 mg aliskireeniga võrreldes täiendavat vererõhku alandavat toimet. Kõiki kolme annust talusid nii eakad kui ka väga eakad patsiendid hästi.

Ülekaalulistel hüpertensiivsetel patsientidel, kellel ei saavutatud piisavat ravivastust HCTZ 25 mg kasutamisel, tagas 300 mg Riprazo lisamine täiendava vererõhu languse, mis oli võrreldav 300 mg irbesartaani või 10 mg amlodipiini lisamisega saavutatud toimega.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel ei ole leitud esimese annuse järgse hüpotensiooni esinemist või toimet pulsagedusele. Ülemäärast vererõhu langust täheldati aeg-ajalt (0,1%) tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel, kes said Riprazo't monoterapiana. Hüpotensioon tekkis aeg-ajalt (< 1%) ka kombinatsioonravi puhul teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist taastusid järkjärgult vererõhu algväärtused ilma tagasilöögi- või vererõhu või PRA osas.

36-nädalases uuringus, mis hõlmas 820 isheemilise vasaku vatsakese funktsionihäirega patsienti, ei täheldatud aliskireeni manustamisel lisaks foonravile platseeboga võrreldes muutusi vatsakese remodelleerumises, mida hinnati vasaku vatsakese lõpp-süstoolse mahu põhjal.

Kardiovaskulaarsete surmade, südamepuudulikkuse haiglaravi, korduva infarkti, insuldi ja südame äkksurmast elustamiste kombineeritud esinemissagedused olid aliskireeni ja platseebo rühmas sarnased. Aliskireeni manustavatel patsientide seas oli aga platseeborühmaga võrreldes oluliselt kõrgem hüperkaleemia, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus.

Aliskireeni hinnati kardiovaskulaarse ja/või renaalse kasu suhtes topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus 8606 patsiendil, kellel esines II tüüpi diabeet ja krooniline neeruhaigus (kinnitatud proteiinuuriaga ja/või  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) koos või ilma kardiovaskulaarhaiguseta. Enamikul patsientidest oli algtasemel arteriaalne vererõhk hästi kontrollitud. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete ja neerukõrvaltoimete ühine tulemusnäitaja.

Selles uuringus võrreldi aliskireeni 300 mg platseeboga lisamisega standardravile, mis sisaldas kas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit või angiotensiini retseptori blokaatorit. Uuring katkestati enneaegselt kuna osalejad ei saanud tõenäoliselt aliskireenist kasu. Esialgsed uuringutulemused viitasid esmase tulemusnäitaja riski määramaks 1,09 platseebo kasuks (95% Usaldusintervall: 0,97, 1,22, 2-poolne  $p=0,17$ ). Lisaks märgati platseeboga võrreldes aliskireeni puhul tõsiste kõrvaltoimete esinemise tõusu, neerukõrvaltoimed (4,7% vs. 3,3%), hüperkaleemia (36,9% vs. 27,1%), hüpotensioon (18,4% vs. 14,6%) ja rabandus (2,7% vs. 2,0%). Mittefataalset rabandust esines rohkem neerupuudulikkusega patsientidel.

Riprazo kasulik toime suuremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele ning sihtorgani kahjustusele on praegu teadmata.

#### Südame elektrofüsioloogia

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus kasutati standardset ja Holter-elektrokardiograafiat, ei teatatud ühestki toimest QT intervallile.

#### Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Riprazo-ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).



## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saabub aliskireeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...3 tunni möödudes. Aliskireeni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 2...3%. Kõrge rasvasisaldusega toit vähendab  $C_{\max}$  kuni 85% ja AUC kuni 70%. Püsikontsentratsioonil vähendavad madala rasvasisaldusega toidud hüpertensiivsetel patsientidel  $C_{\max}$  76% ja  $AUC_{0-\text{tau}}$  67% võrra. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 5...7 päeva jooksul pärast ravimi üks kord päevas manustamist ning püsikontsentratsioon on umbes 2 korda suurem algannuse manustamisel saavutatavast kontsentratsioonist.

### Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala umbes 135 liitrit, mis näitab aliskireeni laialdast jaotumist ekstravaskulaarsesse ruumi. Aliskireeni seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (47...51%) ja see ei sõltu kontsentratsioonist.

### Biotransformatsioon ja eritumine

Keskmine poolväärtusaeg on umbes 40 tundi (vahemik 34...41 tundi). Aliskireen eritub peamiselt muutumatul kujul väljaheitega (78%). Ligikaudu 1,4% suukaudsest kogunusest metaboliseeritakse. Selle metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 0,6% annusest uriiniga. Pärast intravenooset manustamist on keskmine plasma kliirens ligikaudu 9 l/h.

### Lineaarsus

Aliskireeni ekspositsioon suureneb eaproportsionaalselt annuse suurenedes. Pärast üksikannuse manustamist vahemikus 75...600 mg, on annuse kahekordse suurendamise tulemusena AUC ja  $C_{\max}$  vastavalt ~2,3 ja 2,6 kordsed. Püsikontsentratsiooni faasis võib mitte-lineaarsus veelgi enam väljenduda. Lineaarsusest kõrvalekaldumise mehhanisme pole kindlaks tehtud. Võimalikuks mehhanismiks on transporterite küllastumine imendumise kohas või maksa-sapi kliirensi teedes.

### Patsientide erirühmad

Aliskireen on efektiivne üks kord päevas manustatav antihüpertensiivne ravim täiskasvanud patsientidel, mille toime ei sõltu soost, vanusest, kehamassi indeksist ja etnilisest kuuluvusest.

Eakatel inimestel (> 65 aastased) on AUC 50% kõrgem kui noortel. Sugu, kehakaal ja etniline kuuluvus ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral aliskireeni farmakokineetikat.

Aliskireeni farmakokineetikat on uuritud patsientidel, kellel on erineva raskusega neerupuudulikkus. Aliskireeni suhtelised AUC ja  $C_{\max}$  olid neerukahjustusega patsientidel 0,8...2 korda suuremad kui tervetel inimestel pärast ühekordse annuse manustamist ja püsikontsentratsiooni faasis. Täheldatud muutused ei olnud aga korrelatsioonis neerukahjustuse raskusega. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja Riprazo algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.4) Riprazo ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Riprazo samaaegne kasutamine koos ARB-ide või ACE inhibiitoritega on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3).

Aliskireeni farmakokineetikat hinnati hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Aliskireeni 300 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist seostati väga väikeste muutustega aliskireeni farmakokineetikas ( $C_{\max}$  vähem kui 1,2 kordne muutus; AUC kuni 1,6 kordne tõus) võrreldes vastavate tervete uuritavatega. Hemodialüüsi teostamise aeg ei muutnud oluliselt aliskireeni farmakokineetikat ESRD patsientidel. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada kui aliskireeni manustamine on vajalik hemodialüüsi saavatel ESRD patsientidel. Siiski ei ole aliskireeni kasutamine soovitatav raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel ei muutunud oluliselt aliskireeni farmakokineetika. Seetõttu ei ole kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel vaja aliskireeni algannust muuta.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeenset potentsiaali on hinnatud 2-aastases uuringus rottidel ja 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Rottidele annuse 1500 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati ühte käärsuolo adenoomi ja ühte umbsoole adenokartsinoomi juhtu, mis ei olnud statistiliselt olulised. Aliskireenil on teadaolev ärritav toime, tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus 300 mg annuse manustamisel saadud ohutuspiirid olid 9...11 korda suuremad väljaheite kontsentratsioonide või 6 korda suuremad limaskesta kontsentratsioonide põhjal, mis saavutati annusega 250 mg/kg ööpäevas rottide kartsinogeensusuuringus.

Aliskireenil ei olnud mutageenset toimet *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringutes. Uuringud hõlmasid *in vitro* analüüse bakteri- ja imetajarakkudega ning *in vivo* uuringuid rottidel.

Aliskireeni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnunud toksilist toimet embrüole/lootele või teratogeenset toimet annuste puhul kuni 600 mg/kg ööpäevas rottidel või 100 mg/kg ööpäevas küülikutel. Fertiilsust, prenataalset arengut ja postnataalset arengut ei mõjutanud rottidel annused kuni 250 mg/kg ööpäevas. Rottidele ja küülikutele manustatud annused viisid vastavalt 1...4 ja 5 korda suuremate süsteemse ekspositsiooni väärtuste saavutamiseni võrreldes inimesele soovitatava maksimaalse annusega (300 mg).

Farmakoloogilised ohutusuurinud ei näidanud ühtki kõrvatoimet närvi-, hingamis- või kardiovaskulaarfunktsioonidele. Toimed loomadel korduva annusega toksilisuse uuringutes olid kooskõlas teadaoleva lokaalse ärritava toimega või aliskireeni oodatava farmakoloogilise toimega.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Krospovidoon  
Magneesiumstearaat  
Mikrokristalne tselluloos  
Povidoon  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Hüpromelloos  
Makrogool  
Talk  
Must raudoksiid (E 172)  
Punane raudoksiid (E 172)  
Titaandioksiid (E 171)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PA/Alu/PVC – Alu blistrid:

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 või 280 tabletti pakendis.

84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti multipakendis.

PVC/polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) – Alu blistrid:

14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 või 280 tabletti pakendis.

98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti multipakendis.

56 ja 98 (2x49) tabletti üheannuseliste perforeeritud blistritega pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/409/011-020

EU/1/07/409/031-040

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. august 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. august 2012

## **10. TEKSTILÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

## II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

## C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

### Ravimiohutuse järelevalve süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse ja järelevalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimiparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

### Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab ravimiohutuse toiminguid läbi viima vastavalt ravimiohutuse järelevalve kavas kirjeldatule, nagu on kokkulepitud müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimiskavas ja igas järgmises ajakohastatud riskijuhtimiskavas, mis on inimravimite komitee poolt heakskiidetud.

Vastavalt inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab ajakohastatud riskijuhtimiskava olema esitatud järgmise perioodilise ohutusaruandega samal ajal.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada 1 kuu jooksul pärast Komisjoni Otsust müügiloa uuendamise kohta. Riskijuhtimiskava peab sisaldama järgmist:

- APOLLO uuringutulemuste esitamise tahtjad;
- uuringu, mis asendab APOLLO kirjeldust ja tähtajad. Sellega uuritakse efektiivsust ning ohutust eakatel, sealjuures on tulemusnäitajana määratud seedetrakti vähk;
- tähtajad andmete esitamiseks kolorektaalse hüperplaasia kohta ALTITUDE uuringust;
- kohustus esitada isheemilise koliidi epidemioloogilise uuringu lõplik raport;
- uue vaatlusuuringu kirjeldus ja tähtajad. Sellega uuritakse kolorektaalse hüperplaasia esinemist aliskireeniga ravitud patsientidel.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- kui saadakse uut teavet, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse järelevalve kavale või riski minimeerimise meetmetele;
- 60 päeva jooksul olulise (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärgi saavutamisest;
- Euroopa Raviameti nõudel.

### Perioodilised ohutusaruanded

Ravimpreparaadi perioodilise ohutusaruande esitamise tsükkel peab järgima aastast tsükli, kui inimravimite komitees ei ole teisiti kokku lepitud.

- **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Ei kohaldata.

- **MÜÜGILOAJÄRGSED KOHUSTUSED**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Müügiloa hoidja esitab ALTITUDE uuringu aktiivse ravifaasi lõplikud tulemused ja uuringuraporti kohe, kui need on kättesaadavad.	31. juuli 2012
Müügiloa hoidja esitab ajakohastatud risijuhtimiskava, mis kirjeldab adekvaatselt kõiki ohutuse aspekte, ravimiohutuse järelevalve tegevusi ja tegevusi, mis on mõeldud riskide tuvastamiseks, iseloomustamiseks, ennetamiseks või minimeerimiseks 1 kuu jooksul pärast Komisjoni Otsust müügiloa uuendamise kohta (EMA/H/C/853/R/068). Riskijuhtimiskava peab sisaldama järgmist: <ul style="list-style-type: none"><li>- APOLLO uuringutulemuste esitamise tähtajad;</li><li>- uuringu, mis asendab APOLLO't kirjeldust ja tähtajad. Sellega uuritakse efektiivsust ning ohutust eakatel, sealjuures on tulemusnäitajana määratud seedetrakti vähk;</li><li>- tähtajad andmete esitamiseks kolorektaalse hüperplaasia kohta ALTITUDE uuringust;</li><li>- kohustus esitada isheemilise koliidi epidemioloogilise uuringu lõplik raport;</li><li>- uue vaatlusuuringu kirjeldus ja tähtajad. Sellega uuritakse kolorektaalse hüperplaasia esinemist aliskirjeldatud ravitud patsientidel.</li></ul>	Ühe kuu jooksul alates Komisjoni Otsusest müügiloa uuendamise kohta

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riprazo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/409/001	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/002	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/003	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/004	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/005	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/006	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/008	90 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Riprazo 150 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riprazo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/409/021	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/022	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/023	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/024	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/025	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/026	56 õhukese polümeerikattega tabletti (perforeritud üheannuseline blister)
EU/1/07/409/027	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/028	98 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Riprazo 150 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTER**

**BLISTER (KALENDERPAKEND)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riprazo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Esmaspäev  
Teisipäev  
Kolmapäev  
Neljapäev  
Reede  
Laupäev  
Pühapäev

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MULTIPAKENDITE VAHEKARP (ILMA BLUE BOX'ITA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riprazo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
3 pakendist (igas 28 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
49 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(L)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/409/007	84 õhukese polümeerikattega tabletti (3x28)
EU/1/07/409/009	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49)
EU/1/07/409/010	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Riprazo 150 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MULTIPAKENDITE KARP (KOOS BLUE BOX'IGA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riprazo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

84 õhukese polümeerikattega tabletti  
3 pakendist (igas 28 tabletti) koosnev multipakend.  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend.  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(L)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/409/007	84 õhukese polümeerikattega tabletti (3x28)
EU/1/07/409/009	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49)
EU/1/07/409/010	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Riprazo 150 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MULTIPAKENDITE VAHEKARP (ILMA BLUE BOX'ITA), MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riprazo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
49 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/409/029	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49) (perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/07/409/030	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Riprazo 150 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MULTIPAKENDITE KARP (KOOS BLUE BOX'IGA), MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riprazo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/409/029	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49) (perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/07/409/030	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Riprazo 150 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riprazo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/409/011	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/012	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/013	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/014	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/015	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/016	56 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Riprazo 300 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜKSIKPAKENDI KARP, MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riprazo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/409/031	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/032	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/033	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/034	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/035	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/036	56 õhukese polümeerikattega tabletti (perforeritud üheannuseline blister)
EU/1/07/409/037	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/409/038	98 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Riprazo 300 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTER**

**BLISTER (KALENDERPAKEND)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riprazo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Esmaspäev  
Teisipäev  
Kolmapäev  
Neljapäev  
Reede  
Laupäev  
Pühapäev

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MULTIPAKENDITE VAHEKARP (ILMA BLUE BOX'ITA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riprazo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
3 pakendist (igas 28 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
3 pakendist (igas 30 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
49 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Riprazo 300 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MULTIPAKENDITE KARP (KOOS BLUE BOX'IGA), MILLES ON PA/ALU/PVC BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riprazo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

84 õhukese polümeerikattega tabletti  
3 pakendist (igas 28 tabletti) koosnev multipakend.  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
3 pakendist (igas 30 tabletti) koosnev multipakend.  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend.  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Riprazo 300 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MULTIPAKENDITE VAHEKARP (ILMA BLUE BOX'ITA), MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riprazo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosneva multipakendi komponent.  
49 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosneva multipakendi komponent.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/409/039	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49) (perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/07/409/040	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Riprazo 300 mg



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MULTIPAKENDITE KARP (KOOS BLUE BOX'IGA), MILLES ON PCTFE/PVC BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riprazo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Aliskireen

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg aliskireeni (hemifumaraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 pakendist (igas 14 tabletti) koosnev multipakend.  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
2 pakendist (igas 49 tabletti) koosnev multipakend.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/409/039	98 õhukese polümeerikattega tabletti (2x49) (perforeeritud üheannuseline blister)
EU/1/07/409/040	280 õhukese polümeerikattega tabletti (20x14)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Riprazo 300 mg

**B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Riprazo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Aliskireen

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka sellime, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Riprazo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Riprazo võtmist
3. Kuidas Riprazo't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Riprazo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Riprazo ja milleks seda kasutatakse

Riprazo tabletid sisaldavad toimeainet, mida nimetatakse aliskireeniks. Aliskireen kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse reniini inhibiitoriteks. Riprazo aitab langetada kõrge vererõhku täiskasvanud patsientidel. Reniini inhibiitorid vähendavad angiotensiin II sisaldust organismis. Angiotensiin II põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Angiotensiin II hulga vähendamine võimaldab veresoontel lõõgastuda, mille tulemusena alaneb vererõhk.

Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite töökoormust. Kui see kestab pikka aega, võib see kahjustada aju-, südame- ja neeruveresooni ning selle tagajärjel võivad tekkida insult, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt või neerupuudulikkus. Vererõhu langetamine normiväärtusteni vähendab riski nende häirete tekkeks.

#### 2. Mida on vaja teada enne Riprazo võtmist

##### Ärge võtke Riprazo't

- kui te olete aliskireeni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt.
- kui teil on esinenud mõni järgnevatest angioödeemi (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse) vormidest:
  - angioödeem aliskireeni kasutamise ajal.
  - pärilik angioödeem.
  - teadmata põhjusega angioödeem.
- raseduse viimase 6 kuu jooksul või kui te toidate last rinnaga.

- kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise järgselt organi äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste haiguste korral, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit), itrakonasool (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks) või kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
- kui teil on diabeet või halvenenud neerufunktsioon ja teil ravitakse kõrget vererõhku mõnega järgnevatest ravimirühmadest:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatoritega” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Riprazo võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate diureetikumi (teatud tüüpi ravim, mida nimetatakse ka „vett väljavivateks” tablettideks ja mis suurendab uriinieritust).
- kui te võtate kõrge vererõhu raviks mõnda järgnevatest ravimirühmadest:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- kui teil on halvenenud neerufunktsioon, kaalub teie arst hoolikalt, kas Riprazo on teile sobiv ravim ja võib soovida teid põhjalikumalt jälgida.
- kui teil on varem juba esinenud angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse). Kui see juhtub, lõpetage Riprazo võtmine ja pöörduge oma arsti poole.
- kui teil on neeruarteri stenoos (veresoonte ahenemine ühes või mõlemas neerus).
- kui teil on tõsine kongestiivne südamepuudulikkus (südamehaigus, mille korral süda ei jõua kehasse piisavalt verd pumbata).

### Lapsed ja noorukid

Riprazo't ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18 aastastel noorukitel.

### Eakad

Enamikel üle 65 aastastel ja vanematel patsientidel ei ole 300 mg Riprazo annusega nähtud paremat toimet vererõhu vähendamisel kui 150 mg annusega.

### Muud ravimid ja Riprazo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Riprazo-t, kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise korral, et vältida organi äratõukereaktsiooni ja muude seisundite puhul, näiteks reumatoidartriit või atoopiline dermatiit), itrakonasooli (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks) või kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).

Kui te võtate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest, võib teie arstil olla vajadus muuta annust ja/või rakendada muid ettevaatusabinõusid:

- ravimid, mis suurendavad kaaliumi sisaldust teie veres. Nende hulka kuuluvad kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid.
- furosemiid, mis kuulub diureetikumide ehk "vett väljavivate" ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks.

- kõrge vererõhu raviks kasutatavad järgnevad ravimirühmad:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
  - „angiotensiin II retseptori blokaatorid” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- ketokonasool (seenhaiguste ravim).
- verapamiil on ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu langetamiseks, südamerütmi korrigeerimiseks või stenokardia raviks.
- teatud tüüpi valuvaigistid nagu mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA).

### **Riprazo koos toidu ja joogiga**

Te peate seda ravimit võtma koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Seda ravimit ei tohi võtta koos greipfruudi mahlaga.

### **Rasedus ja imetamine**

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase või imetate (vt lõik Ärge võtke Riprazo-t). Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, lõpetage otsekohe selle võtmine ja rääkige oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim võib teil tekitada pearinglust, mis võib mõjutada keskendumisvõimet. Enne autojuhtimist, masinatega töötamist või muude keskendumist nõudvate tegevuste sooritamist veenduge, et te teate, kuidas see ravim teile mõjub.

## **3. Kuidas Riprazo-t võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud võivad ennast küllalt hästi tunda. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

Tavaline algannus on üks 150 mg tablett üks kord ööpäevas. Vererõhku langetav toime tekib kahe nädala jooksul alates ravi alustamisest.

Sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite, võib arst määrata teile suurema annuse – ühe 300 mg tableti üks kord ööpäevas. Arst võib määrata Riprazo't koos teiste kõrgvererõhu ravimitega.

### **Manustamisviis**

Tablette on soovitatav võtta koos vähese veega. Te peate seda ravimit võtma koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Seda ravimit ei tohi võtta koos greipfruudi mahlaga.

### **Kui te võtate Riprazo't rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Riprazo tablette, pidage otsekohe nõu arstiga. Te võite vajada arstiabi.

### **Kui te unustate Riprazo't võtta**

Kui te unustate Riprazo annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ent kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

##### **Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised:**

Mõnedel patsientidel on esinenud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st). **Kui tekib mõni järgnevatest, rääkige kohe oma arstiga:**

Tõsised allergilised reaktsioonid koos selliste sümptomitega nagu lööve, sügelemine, näo, huulte või keele turse, hingamisraskus, pearinglus.

##### **Võimalikud kõrvaltoimed:**

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st): Kõhulahtisus, liigesevalu (artralgia), kõrge kaaliumisisaldus veres, peapööritus.

Äge-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st): Nahalööve (see võib olla ka allergiliste reaktsioonide või angioödeemi sümptom – vt allpool loetletud harva esinevaid kõrvaltoimeid), neeruhäired sealhulgas äge neerupuudulikkus (tõsiselt vähenenud uriinieritus), turses käed, pankluu või jalad (perifeerne ödeem), tõsised nahareaktsioonid (toksiline epidermaalne nekroolüüs ja/või suulimaskesta reaktsioonid – punane nahk, villid huultel või suus, naha koorumine, palavik), madal vererõhk, südamepekslemine, köha, sügelemine, sügelev lööve (nõgestõbi), maitsaetüümide aktiivsuse suurenemine.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st): Tõsised allergilised reaktsioonid (anafülaktiline reaktsioon), allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus) ja angioödeem (sümptomid, mis hõlmavad hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus), kreatiniini sisalduse tõus veres, nahapõletus (erüteem).

**Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile. Te peate võibolla Riprazo võtmise lõpetama.**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

#### 5. Kuidas Riprazo-t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpaken tihedalt niiskuse eest kaitstult.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Riprazo sisaldab

- Toimeaine on aliskireen (hemifumaraadina) 150 mg
- Teised koostisosad on krospovidoon, hüpromelloos, magneesiumstearaat, makrogool, mikrokristalne tselluloos, povidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk, titaandioksiid (E 171), must raudoksiid (E 172), punane raudoksiid (E 172).

### Kuidas Riprazo välja näeb ja pakendi sisu

Riprazo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosad, kaksikkumerad ümmargused tabletid, mille ühel poolel on märged „IL” ja teisel „NVR”.

Riprazo tablette on 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 või 280 tk pakendis. 84 (3x28), 98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti sisaldavad pakendid on multipakendid. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla meie riigis müügil.

### Müügiloo hoidja

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

### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

### België/Belgique/Belgien

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### България

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

### Magyarország

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

### Česká republika

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

### Malta

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 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



**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**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 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Riprazo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Aliskireen

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka sellime, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Riprazo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Riprazo võtmist
3. Kuidas Riprazo't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Riprazo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Riprazo ja milleks seda kasutatakse

Riprazo tabletid sisaldavad toimeainet, mida nimetatakse aliskireeniks. Aliskireen kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse reniini inhibiitoriteks. Riprazo aitab langetada kõrge vererõhku täiskasvanud patsientidel. Reniini inhibiitorid vähendavad angiotensiin II sisaldust organismis. Angiotensiin II põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Angiotensiin II hulga vähendamine võimaldab veresoontel lõõgastuda, mille tulemusena alaneb vererõhk.

Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite töökoormust. Kui see kestab pikka aega, võib see kahjustada aju-, südame- ja neeruveresoone ning selle tagajärjel võivad tekkida insult, südamepuudulikkus, südamelihase infarkt või neerupuudulikkus. Vererõhu langetamine normiväärtusteni vähendab riski nende häirete tekkeks.

#### 2. Mida on vaja teada enne Riprazo võtmist

##### Ärge võtke Riprazo't

- kui te olete aliskireeni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt.
- kui teil on esinenud mõni järgnevatest angioödeemi (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse) vormidest:
  - angioödeem aliskireeni kasutamise ajal.
  - pärilik angioödeem.
  - teadmata põhjusega angioödeem.
- raseduse viimase 6 kuu jooksul või kui te toidate last rinnaga.

- kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise järgselt organi äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste haiguste korral, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit), itrakonasool (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks) või kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).
- kui teil on diabeet või halvenenud neerufunktsioon ja teil ravitakse kõrget vererõhku mõnega järgnevatest ravimirühmadest:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatoritega” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Riprazo võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate diureetikumi (teatud tüüpi ravim, mida nimetatakse ka „vett väljavivateks” tablettideks ja mis suurendab uriinieritust).
- kui te võtate kõrge vererõhu raviks mõnda järgnevatest ravimirühmadest:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
- või
- „angiotensiin II retseptori blokaatorid” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- kui teil on halvenenud neerufunktsioon, kaalub teie arst hoolikalt, kas Riprazo on teile sobiv ravim ja võib soovida teid põhjalikumalt jälgida.
- kui teil on varem juba esinenud angioödeem (hingamis- või neelamisraskus või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse). Kui see juhtub, lõpetage Riprazo võtmine ja pöörduge oma arsti poole.
- kui teil on neeruarteri stenoos (veresoonte ahenemine ühes või mõlemas neerus).
- kui teil on tõsine kongestiivne südamepuudulikkus (südamehaigus, mille korral süda ei jõua kehasse piisavalt verd pumbata).

### Lapsed ja noorukid

Riprazo't ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel.

### Eakad

Enamikel üle 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole 300 mg Riprazo annusega nähtud paremat toimet vererõhu vähendamisel kui 150 mg annusega.

### Muud ravimid ja Riprazo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Riprazo-t, kui te võtate tsüklosporiini (ravim, mida kasutatakse siirdamise korral, et vältida organi äratõukereaktsiooni ja muude seisundite puhul, näiteks reumatoidartriit või atoopiline dermatiit), itrakonasooli (ravim, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks) või kinidiini (ravim, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks).

Kui te võtate mõnda järgnevalt loetletud ravimite, võib teie arstil olla vajadus muuta annust ja/või rakendada muid ettevaatusabinõusid:

- ravimid, mis suurendavad kaaliumi sisaldust teie veres. Nende hulka kuuluvad kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid.
- furosemiid, mis kuulub diureetikumide ehk "vett väljavivate" ravimite rühma ja mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks.

- kõrge vererõhu raviks kasutatavad järgnevad ravimirühmad:
  - „angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid” näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil jne.
  - „angiotensiin II retseptori blokaatorid” näiteks valsartaan, telmisartaan, irbesartaan jne.
- ketokonasool (seenhaiguste ravim).
- verapamiil on ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu langetamiseks, südamerütmi korrigeerimiseks või stenokardia raviks.
- teatud tüüpi valuvaigistid nagu mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA).

### **Riprazo koos toidu ja joogiga**

Te peate seda ravimit võtma koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Seda ravimit ei tohi võtta koos greipfruudi mahlaga.

### **Rasedus ja imetamine**

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase või imetate (vt lõik Ärge võtke Riprazo-t). Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, lõpetage otsekohe selle võtmine ja rääkige oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim võib teil tekitada pearinglust, mis võib mõjutada keskendumisvõimet. Enne autojuhtimist, masinatega töötamist või muude keskendumist nõudvate tegevuste sooritamist veenduge, et te teate, kuidas see ravim teile mõjub.

## **3. Kuidas Riprazo-t võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud võivad ennast küllalt hästi tunda. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

Tavaline algannus on üks 150 mg tablett üks kord ööpäevas. Vererõhku langetav toime tekib kahe nädala jooksul alates ravi alustamisest.

Sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite, võib arst määrata teile suurema annuse – ühe 300 mg tableti üks kord ööpäevas. Arst võib määrata Riprazo't koos teiste kõrgvererõhu ravimitega.

### **Manustamisviis**

Tablette on soovitatav võtta koos vähese veega. Te peate seda ravimit võtma koos kerge einega üks kord ööpäevas, soovitatavalt iga päev samal ajal. Seda ravimit ei tohi võtta koos greipfruudi mahlaga.

### **Kui te võtate Riprazo't rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Riprazo tablette, pidage otsekohe nõu arstiga. Te võite vajada arstiabi.

### **Kui te unustate Riprazo't võtta**

Kui te unustate Riprazo annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ent kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

##### **Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised:**

Mõnedel patsientidel on esinenud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st). **Kui tekib mõni järgnevatest, rääkige kohe oma arstiga:**

Tõsised allergilised reaktsioonid koos selliste sümptomitega nagu lööve, sügelemine, näo, huulte või keele turse, hingamisraskus, pearinglus.

##### **Võimalikud kõrvaltoimed:**

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st): Kõhulahtisus, liigesevalu (artralgia), kõrge kaaliumisisaldus veres, peapööritus.

Äge-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st): Nahalööve (see võib olla ka allergiliste reaktsioonide või angioödeemi sümptom – vt allpool loetletud harva esinevaid kõrvaltoimeid), neeruhäired sealhulgas äge neerupuudulikkus (tõsiselt vähenenud uriinieritus), turses käed, pahkluu või jalad (perifeerne ödeem), tõsised nahareaktsioonid (toksiline epidermaalne nekroolüüs ja/või suulimaskesta reaktsioonid – punane nahk, villid huultel või suus, naha koorumine, palavik), madal vererõhk, südamepekslemine, köha, sügelemine, sügelev lööve (nõgestõbi), mao- ja soolte süümide aktiivsuse suurenemine.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st): Tõsised allergilised reaktsioonid (anafülaktiline reaktsioon), allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus) ja angioödeem (sümptomid, mis hõlmavad hingamis- või neelamisraskused, lööve, sügelus, nõgestõbi või näo, käte ja jalgade, silmade, huulte ja/või keele turse, pearinglus), kreatiniini sisalduse tõus veres, nahapõletus (erüteem).

**Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile. Te peate võibolla Riprazo võtmise lõpetama.**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

#### 5. Kuidas Riprazo-t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Riprazo sisaldab

- Toimeaine on aliskireen (hemifumaraadina) 300 mg
- Teised koostisosad on krospovidoon, hüpromelloos, magneesiumstearaat, makrogool, mikrokristalne tselluloos, povidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk, titaandioksiid (E 171), must raudoksiid (E 172), punane raudoksiid (E 172).

### Kuidas Riprazo välja näeb ja pakendi sisu

Riprazo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helepunased, kaksikkumerad, ovaalsed tabletid, mille ühel poolel on märged „IU” ja teisel „NVR”.

Riprazo tablette on 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 või 280 tk pakendis. 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) või 280 (20x14) tabletti sisaldavad pakendid on multipakendid. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

### België/Belgique/Belgien

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### България

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

### Magyarország

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

### Česká republika

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

### Malta

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**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 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>