

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

Riprazo 150 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Svetloružová, bikonvexná, okrúhla tableta s vyrazeným označením „IL“ na jednej strane a „NVR“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Ripraza je 150 mg raz denne. U pacientov s nedostatočne zníženým tlakom krvi dávku možno zvýšiť na 300 mg raz denne.

Antihypertenzívny účinok sa výrazne prejaví do dvoch týždňov (85-90%) od začatia liečby dávkou 150 mg raz denne.

Riprazo možno podávať samotne alebo v kombinácii s inými antihypertenzívami s výnimkou použitia v kombinácii s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) u pacientov, ktorí majú diabetes mellitus alebo poruchu funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Poškodenie funkcie obličiek*

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatočnej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Použitie Ripraza sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Súbežné použitie Ripraza s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časť 4.3).

##### *Poškodenie funkcie pečene*

U pacientov s miernym až ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava začiatočnej dávky (pozri časť 5.2).

##### *Starší pacienti vo veku 65 rokov a viac*

Odporúčaná začiatočná dávka aliskirenu u starších pacientov je 150 mg. Zvýšením dávky na 300 mg sa u väčšiny starších pacientov nedosiahne ďalšie klinicky významné zníženie krvného tlaku.

### *Deti a dospievajúci*

Bezpečnosť a účinnosť Ripraza u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podania

Perorálne použitie. Tablety sa majú prehĺtať celé s trochou vody. Riprazo sa má užívať s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Grapefruitová šťava sa nemá požiť spolu s Riprazom (pozri časť 4.5).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Anamnéza angioedému pri liečbe aliskirenom.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Súbežné použitie aliskirenu s cyklosporínom a itraconazolom, dvomi vysoko účinnými inhibítormi P-gp, a inými silnými inhibítormi P-gp (napr. chinidínom) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časť 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Všeobecné

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky sa liečba Riprazom má ukončiť (pozri časť 4.8).

Aliskiren sa má používať s opatrnosťou u pacientov so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca (funkčná trieda III-IV podľa New York Heart Association [NYHA]).

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Hypotenzia, synkopa, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a zmeny funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) sa zaznamenali u citlivých osôb, zvlášť pri kombinovaní liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém. (pozri časť 5.1). Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón kombinovaním aliskirenu s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II (ARB) sa preto neodporúča.

Použitie aliskirenu v kombinácii s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časť 4.3).

#### Anafylaktické reakcie a angioedém

Anafylaktické reakcie sa pozorovali počas liečby aliskirenom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8).

Tak ako pri iných liekoch pôsobiacich na systém renín-angiotenzín, u pacientov liečených aliskirenom sa zaznamenali angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka).

Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch vyskytli po použití iných liekov, ktoré môžu vyvolať angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II) (pozri časť 4.8).

Po uvedení na trh sa zaznamenali angioedém alebo reakcie podobné angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB (pozri časť 4.8).

Osobitná opatrosť je potrebná u pacientov s predispozíciou k precitlivenosti.

U pacientov s angioedémom v anamnéze môže byť vyššie riziko výskytu angioedému počas liečby aliskirenom (pozri časti 4.3 a 4.8). Pri predpisovaní aliskirenu pacientom s angioedémom v anamnéze je preto potrebná opatrosť a takýchto pacientov je potrebné počas liečby dôsledne sledovať (pozri časť 4.8), zvlášť na začiatku liečby.

Ak sa objavia anafylaktické reakcie alebo angioedém, Riprazo sa má okamžite vysadiť a má sa poskytnúť príslušná liečba a monitorovanie až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov a prejavov. Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili lekárovi akékoľvek príznaky poukazujúce na alergické reakcie, najmä ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, opuch tváre, končatín, očí, pier alebo jazyka. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtanu sa má podať adrenalín. Okrem toho sa majú vykonať opatrenia potrebné na udržanie priechodnosti dýchacích ciest.

#### Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

U pacientov s výraznou depléciou objemu a/alebo soli (napr. tých, ktorí užívajú vysoké dávky diuretík) by po začatí liečby Riprazom mohlo dôjsť k symptomatickej hypotenzii. Tento stav sa má korigovať pred podaním Ripraza, prípadne sa liečba má začať pod dôsledným dohľadom lekára.

#### Poškodenie funkcie obličiek

V klinických skúšaní sa Riprazo nesledovalo u hypertonikov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (sérový kreatinín  $\geq 150$   $\mu\text{mol/l}$  alebo 1,70 mg/dl u žien a  $\geq 177$   $\mu\text{mol/l}$  alebo 2,00 mg/dl u mužov a/alebo odhadovaná GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndrómom alebo renovaskulárnou hypertenziou. Použitie Ripraza sa neodporúča pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, pri podávaní aliskirenu je potrebná opatrosť, keď sú prítomné stavy predisponujúce k dysfunkcii obličiek, ako je hypovolémia (napr. následkom straty krvi, závažnej alebo dlho pretrvávajúcej hnačky, pretrvávajúceho vracania atď.), ochorenie srdca, ochorenie pečene, diabetes mellitus alebo ochorenie obličiek. Súbežné použitie aliskirenu a ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Po uvedení aliskirenu na trh sa u rizikových pacientov, ktorí dostávali aliskiren, zaznamenalo akútne zlyhanie obličiek, reverzibilné po ukončení liečby. Pri vzniku akýchkoľvek príznakov zlyhania obličiek sa má aliskiren ihneď vysadiť.

Pri použití aliskirenu po uvedení na trh sa pozorovalo zvýšenie draslíka v sére, ktoré môže byť exacerbované súbežným použitím iných látok účinkujúcich na RAAS alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné.

#### Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií o použití Ripraza u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitárnej obličke. Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, riziko insuficiencie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek je zvýšené, keď sa aliskiren podáva pacientom so stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov je preto potrebné postupovať opatrne. Ak dôjde k zlyhaniu obličiek, liečba sa má ukončiť.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Kontraindikované (pozri časť 4.3)

#### *Duálna inhibícia RAAS*

Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

#### *Silné inhibítory glykoproteínu P (P-gp)*

Štúdia liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým osobám ukázala, že cyklosporín (200 a 600 mg) zvyšuje  $C_{\max}$  aliskirenu v dávke 75 mg približne 2,5-krát a AUC približne 5-krát. Zvýšenie môže byť väčšie pri vyšších dávkach aliskirenu. U zdravých osôb itrakonazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5-násobne a  $C_{\max}$  5,8-násobne. Preto je kontraindikované súbežné použitie aliskirenu a silných inhibítorov P-gp (pozri časť 4.3).

### Neodporúča sa (pozri časť 4.2)

#### *Grapefruitová šťava*

Podanie grapefruitovej šťavy s aliskirenom spôsobilo zníženie AUC a  $C_{\max}$  aliskirenu. Súčasné podanie so 150 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 61% a súčasné podanie s 300 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 38%. Tento pokles pravdepodobne spôsobuje inhibícia absorpcie aliskirenu sprostredkovanou polypeptidom transportujúcim organické anióny v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom na riziko zlyhania liečby sa preto grapefruitová šťava nemá požiť spolu s Riprazom.

### Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatrnosť

#### *Interakcie s P-gp*

V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľou. Rifampicín, ktorý je induktorom P-gp, znížil v klinickej štúdiu biologickú dostupnosť aliskirenu o približne 50%. Iné induktory P-gp (ľubovník bodkovaný) môžu znižovať biologickú dostupnosť Ripraza. Hoci sa to pri aliskirene neskúmalo, je známe, že P-gp reguluje aj absorpciu mnohých substrátov tkanivami a inhibítory P-gp môžu zvyšovať pomer koncentrácií v tkanivách a plazme. Preto inhibítory P-gp môžu zvyšovať hladiny v tkanivách viac ako hladiny v plazme. Potenciál pre liekové interakcie lokalizované na P-gp bude pravdepodobne závisieť od miery inhibície tohto transportéra.

#### *Stredne silné inhibítory P-gp*

Súčasné podávanie ketokonazolu (200 mg) alebo verapamilu (240 mg) s aliskirenom (300 mg) vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76% alebo 97%. Predpokladá sa, že zmena plazmatických hladín aliskirenu v prítomnosti ketokonazolu alebo verapamilu je v rozmedzí, ktoré by sa dosiahlo zdvojnásobením dávky aliskirenu; zistilo sa, že dávky aliskirenu až do 600 mg, alebo dvojnásobku najvyššej odporúčanej terapeutickú dávky, sa dobre znášali v kontrolovaných klinických skúšaní. Predklinické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinálnu absorpciu aliskirenu a znižuje jeho vylučovanie žľou. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva s ketokonazolom, verapamilom alebo inými stredne silnými inhibítormi P-gp (klaritromycínom, telitromycínom, erytromycínom, amiodarónom).

#### *Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére*

Súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich draslík, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasné podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

### *Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)*

Tak ako aj iné látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín, NSAID môžu znížiť antihypertenzívny účinok aliskirenu. U niektorých pacientov s narušenou funkciou obličiek (dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti) môže aliskiren podávaný súčasne s NSAID vyvolať ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa pri kombinácii aliskirenu s NSAID vyžaduje opatrnosť, najmä u starších pacientov.

### *Furosemid*

Keď sa aliskiren podával súčasne s furosemidom, AUC furosemidu sa znížila o 28% a jeho  $C_{max}$  o 49%. Preto sa odporúča monitorovať účinky, keď sa liečba furosemidom začína alebo upravuje, aby sa predišlo jeho novej nedostatočnej využitiu v klinických situáciách objemového preťaženia.

### *Warfarín*

Účinky Ripraza na farmakokinetiku warfarínu sa nevyhodnotili.

### *Interakcie s jedlom*

Zistilo sa, že jedlá (s nízkym alebo vysokým obsahom tuku) podstatne znižujú absorpciu Ripraza (pozri časť 4.2).

### Žiadne interakcie

- Medzi látky, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách, patrí acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazón, alopurinol, izosorbid-5-mononitrát a hydrochlorotiazid. Nezistili sa nijaké interakcie.
- Súčasné podávanie aliskirenu buď s metformínom (↓28%), amlodipínom (↑29%) alebo s cimetidínom (↑19%) malo za následok zmenu  $C_{max}$  alebo AUC Ripraza o 20 až 30%. Pri podávaní s atorvastatínom sa AUC a  $C_{max}$  Ripraza v rovnovážnom stave zvýšili o 50%. Súčasné podávanie Ripraza nemalo významný vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, metformínu alebo amlodipínu. Z toho vyplýva, že nie je nutné upravovať dávkovanie Ripraza alebo týchto liečiv pri ich súčasnom podávaní.
- Riprazo môže mierne znížiť biologickú dostupnosť digoxínu a verapamilu.

### *Interakcie s CYP450*

Aliskiren neinhibuje izoenzýmy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by aliskiren ovplyvňoval systémovú expozíciu látkam, ktoré inhibujú, indukujú alebo sa metabolizujú uvedenými enzýmami. Aliskiren sa minimálne metabolizuje enzýmami cytochrómu P450. Preto sa neočakávajú interakcie spôsobené inhibíciou alebo indukciou izoenzýmov CYP450. Inhibítory CYP3A4 však často ovplyvňujú aj P-gp. Možno preto očakávať zvýšenú expozíciu aliskirenu počas súbežného podávania inhibítorov CYP3A4, ktoré inhibujú aj P-gp (pozri ďalšie odkazy na P-gp v časti 4.5).

### *Substraty alebo slabé inhibítory P-gp*

Nepozorovali sa významné interakcie s atenololom, digoxínom, amlodipínom alebo cimetidínom. Pri podávaní s atorvastatínom (80 mg) sa AUC a  $C_{max}$  aliskirenu (300 mg) v rovnovážnom stave zvýšili o 50%. U pokusných zvierat sa preukázalo, že P-gp je významným faktorom určujúcim biologickú dostupnosť Ripraza. Induktory P-gp (ľubovník bodkovaný, rifampicín) môžu preto znížiť biologickú dostupnosť Ripraza.

### *Inhibítory polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)*

Predklinické štúdie naznačujú, že aliskiren môže byť substrátom polypeptidov transportujúcich organické anióny. Preto je pri súbežnom podávaní možnosť interakcií medzi inhibítormi OATP a aliskirenom (pozri interakciu s grapefruitovou šťavou).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití aliskirenu u gravidných žien. Riprazo nemalo teratogénne účinky u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Podávanie iných látok, ktoré priamo pôsobia na RAAS, sa spájalo so závažnými malformáciami plodu a smrťou novorodencov. Tak ako každý liek, ktorý priamo pôsobí na RAAS, Riprazo sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity alebo u žien, ktoré plánujú otehotnieť, a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Zdravotnícki pracovníci, ktorí predpisujú akýkoľvek liek ovplyvňujúci RAAS, majú vysvetliť ženám vo fertilnom veku možné riziko užívania týchto látok v gravidite. Ak sa gravidita zistí počas liečby, Riprazo je preto potrebné vysadiť.

### Laktácia

Nie je známe, či sa aliskiren vylučuje do ľudského mlieka. Riprazo sa vylučovalo do mlieka dojčiacich potkaních samíc. Preto sa neodporúča jeho použitie u dojčiacich žien.

### Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje o fertilitate.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Riprazo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov je však potrebné brať do úvahy, že pri liečbe Riprazom sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnosť Ripraza sa hodnotila u viac než 7 800 pacientov, vrátane 2 300 osôb liečených vyše 6 mesiacov a viac než 1 200 osôb liečených vyše 1 roka. Incidencia nežiaducich reakcií nevykazovala nijakú súvislosť s pohlavím, vekom, indexom telesnej hmotnosti, rasou alebo etnickou príslušnosťou. K závažným nežiaducim reakciám patria anafylaktická reakcia a angioedém, ktoré boli hlásené pri používaní po uvedení lieku na trh a môžu sa vyskytnúť zriedkavo (menej ako 1 prípad na 1 000 pacientov). Najčastejšou nežiaducou reakciou je hnačka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nežiaduce reakcie na liek (Tabuľka 1) sú usporiadané podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pri čom sa používa nasledujúca konvencia: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1

<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Zriedkavé:	Anafylaktická reakcia, reakcie z precitlivenosti
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Závraty
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Menej časté:	Palpitácie
<b>Poruchy ciev</b>	
Menej časté:	Hypotenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Menej časté:	Kašeľ
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	Hnačka

**Poruchy kože a podkožného tkaniva**

Menej časté: Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcií ústnej sliznice, exantém, pruritus, urtikária

Zriedkavé: Angioedém, erytém

**Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**

Časté: Artralgia

**Poruchy obličiek a močových ciest**

Menej časté: Akútne zlyhanie obličiek, poškodenie funkcie obličiek

**Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**

Menej časté: Periférny edém

**Laboratórne a funkčné vyšetrenia**

Časté: Hyperkaliémia

Menej časté: Zvýšenie pečeňových enzýmov

Zriedkavé: Zníženie hemoglobínu, zníženie hematokritu, zvýšenie kreatinínu v krvi

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Počas liečby aliskirenom sa vyskytli reakcie z precitlivosti vrátane anafylaktických reakcií a angioedému.

V kontrolovaných klinických skúšaníach sa angioedém a reakcie z precitlivosti počas liečby aliskirenom zaznamenali zriedkavo, s výskytom porovnateľným pri liečbe placebom alebo komparátormi.

Prípady angioedému alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) boli hlásené aj pri použití po uvedení na trh. Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch dávali do súvislosti s podaním iných liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú angioedém, vrátane blokátorov RAAS (ACEI alebo ARB).

Po uvedení na trh boli hlásené prípady angioedému alebo reakcií podobných angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB.

Reakcie z precitlivosti vrátane anafylaktických reakcií sa zaznamenali aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4).

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakciu z precitlivosti/angioedém (zvlášť ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, exantém, svrbenia, urtikárie alebo edému tváre, končatín, očí, pier a/alebo jazyka, závratov) pacienti majú prerušiť liečbu a spojiť sa s lekárom (pozri časť 4.4).

Artralgia bola hlásená pri používaní lieku po uvedení na trh. V niektorých prípadoch sa vyskytla ako súčasť reakcie z precitlivosti.

Po uvedení na trh sa zaznamenala porucha funkcie obličiek a prípady akútneho zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4).

Laboratórne nálezy

V kontrolovaných klinických skúšaníach boli klinicky významné zmeny štandardných laboratórnych parametrov spojené s podávaním Ripraza menej časté. V klinických skúšaníach s hypertonikmi nemalo Riprazo klinicky významný účinok na celkový cholesterol, cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno alebo kyselinu močovú.

**Hemoglobín a hematokrit:** Pozoroval sa malý pokles hemoglobínu a hematokritu (priemerný pokles približne o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových percent). Žiadny pacient neukončil účasť na klinickom skúšaní pre anémiu. Tento účinok sa pozoruje aj pri iných látkach pôsobiacich na systém renín-angiotenzín, napr. pri ACEI a ARB.

**Sérový draslík:** Zvýšenie draslíka v sére sa pozorovalo pri aliskirene a môže ho exacerbovať súbežné použitie iných látok účinkujúcich na RAAS alebo použitie NSAID. V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

## 4.9 Predávkovanie

### Symptómy

Dostupné údaje v súvislosti s predávkovaním u ľudí sú obmedzené. Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu.

### Liečba

Pri vzniku symptomatickej hypotenzie sa má začať podporná liečba.

V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD), ktorí boli liečení hemodialýzou, bol klírens aliskirenu dialýzou nízky (< 2% perorálneho klírensu). Preto dialýza nie je vhodná na liečbu nadmernej expozície aliskirenu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky účinkujúce na systém renín-angiotenzín; inhibítor renínu, ATC kód: C09XA02

Aliskiren je perorálne aktívny, nepeptidový, účinný a selektívny priamy inhibítor humánneho renínu.

Inhibíciou enzýmu renín aliskiren inhibuje RAAS v bode aktivácie, čím blokuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I a znižuje hladiny angiotenzínu I a angiotenzínu II. Zatiaľ čo iné látky, ktoré inhibujú RAAS (ACEI a blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB)), spôsobujú kompenzačné zvýšenie aktivity plazmatického renínu (PRA), liečba aliskirenom znižuje PRA u hypertonikov približne o 50 až 80%. Podobný pokles sa zistil pri kombinácii aliskirenu s inými antihypertenzívmi. Klinické dôsledky rozdielov v účinku na PRA v súčasnosti nie sú známe.

### Hypertenzia

U hypertonikov podávanie Ripraza raz denne v dávke 150 mg a 300 mg vyvolávalo pokles systolického aj diastolického krvného tlaku závislý od dávky, ktorý sa udržal počas celého 24-hodového intervalu medzi dávkami (zachovávajúc priaznivý účinok zavčas ráno) s priemerným pomerom maxima a minima diastolickej odpovede až do 98% pri dávke 300 mg. Po 2 týždňoch sa pozorovalo 85 až 90% maximálneho hypotenzívneho účinku. Hypotenzívny účinok pretrvával počas dlhodobej liečby a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti. Riprazo sa sledovalo u 1 864 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a u 426 pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Klinické skúšania monoterapie Riprazom preukázali hypotenzívne účinky porovnateľné s inými triedami antihypertenzív vrátane ACEI a ARB. V porovnaní s diuretikom (hydrochlorotiazid - HCTZ) Riprazo v dávke 300 mg po 12 týždňoch liečby znížilo systolický/diastolický tlak krvi o 17,0/12,3 mmHg oproti 14,4/10,5 mmHg pri HCTZ v dávke 25 mg.

Dostupné sú klinické skúšania kombinovanej liečby, v ktorých sa Riprazo pridávalo k diuretikum hydrochlorotiazidu, blokátoru kalciových kanálov amlodipínu a betablokátoru atenololu. Znášanlivosť týchto kombinácií bola dobrá. Riprazo malo aditívny hypotenzívny účinok, keď sa pridalo k hydrochlorotiazidu. U pacientov, ktorých odpoveď na 5 mg blokátora kalciových kanálov amlodipínu bola nedostatočná, pridanie Ripraza v dávke 150 mg malo hypotenzívny účinok, ktorý bol podobný účinku dosiahnutému zvýšením dávky amlodipínu na 10 mg, ale s nižšou incidenciou edémov (2,1% pri aliskirene 150 mg/amlodipíne 5 mg oproti 11,2% pri amlodipíne 10 mg).

Účinnosť a bezpečnosť liečby založenej na aliskirene sa porovnali s liečbou založenou na ramiprile v štúdiu noninferiority trvajúcej 9 mesiacov u 901 starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) s esenciálnou systolickou hypertenziou. Aliskiren 150 mg alebo 300 mg denne alebo ramipril 5 mg alebo 10 mg denne sa podávali 36 týždňov s možnosťou prídavnej liečby hydrochlorotiazidom (12,5 mg alebo 25 mg) po 12. týždni a amlodipínom (5 mg alebo 10 mg) po 22. týždni. V období 12 týždňov znížila monoterapia aliskirenom systolický/diastolický tlak krvi o 14,0/5,1 mmHg v porovnaní s 11,6/3,6 mmHg pri ramiprile, čo je v súlade s noninferioritou aliskirenu oproti ramiprilu pri zvolených dávkovaniach, pričom rozdiely systolického a diastolického krvného tlaku boli štatisticky významné. Znášanlivosť bola porovnateľná v oboch skupinách liečby, ale kašeľ sa zaznamenal častejšie pri podávaní ramiprilu ako pri podávaní aliskirenu (14,2% oproti 4,4%), zatiaľ čo hnačka bola častejšia pri podávaní aliskirenu ako pri podávaní ramiprilu (6,6% oproti 5,0%).

V štúdiu trvajúcej 8 týždňov u 754 starších ( $\geq 65$  rokov) a starých (30%  $\geq 75$  rokov) pacientov s hypertenziou vyvolal aliskiren v dávkach 75 mg, 150 mg a 300 mg štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku (systolického a diastolického) v porovnaní s placebom. Ďalší antihypertenzívny účinok sa nepozoroval pri 300 mg aliskirenu v porovnaní so 150 mg aliskirenu. Všetky tri dávky dobre znášali starší aj starí pacienti.

U obéznych hypertonikov s nedostatočnou odpoveďou na HCTZ v dávke 25 mg prídavná liečba Riprazom v dávke 300 mg vyvolala ďalšie zníženie tlaku krvi, ktoré bolo porovnateľné s prídavnou liečbou irbesartanom v dávke 300 mg alebo amlodipínom v dávke 10 mg.

Hypotenzia po prvej dávke a účinok na tepovú frekvenciu sa nepreukázali u pacientov liečených v kontrolovaných klinických skúšaniach. Nadmerná hypotenzia sa menej často (0,1%) pozorovala u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených samotným Riprazom. Hypotenzia bola tiež menej častá ( $< 1\%$ ) počas kombinovanej liečby inými antihypertenzívami. Po prerušení liečby sa hodnoty krvného tlaku postupne vrátili na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých týždňov, pričom sa nedokázal „rebound“ účinok na tlak krvi alebo PRA.

V štúdiu trvajúcej 36 týždňov u 820 pacientov s ischemickou dysfunkciou ľavej komory sa pri aliskirene v porovnaní s placebom, keď sa pridali k základnej liečbe, nezistili zmeny v remodelácii komory, stanovené prostredníctvom objemu ľavej komory na konci systoly.

Kombinované počty úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, opakovaných infarktov myokardu, mozgových cievnych príhod a náhlych úmrtí s resuscitáciou boli podobné v skupinách aliskirenu a placeba. Avšak u pacientov, ktorí dostávali aliskiren, bol v porovnaní so skupinou placeba významne vyšší výskyt hyperkaliémie, hypotenzie a dysfunkcie obličiek.

Prínos aliskirenu pre kardiovaskulárny systém a/alebo obličky sa vyhodnotil v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 8 606 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek (preukázanou proteínúriou a/alebo GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) s kardiovaskulárnou chorobou alebo bez nej. U väčšiny pacientov bol arteriálny krvný tlak dostatočne znížený pri zaradení do skúšania. Primárny ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych a obličkových komplikácií.

V tomto klinickom skúšaní sa 300 mg aliskirenu porovnávalo s placebom, keď sa pridali k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňala buď inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátor receptorov angiotenzínu. Skúšanie sa predčasne ukončilo, pretože nebolo pravdepodobné, že pre jeho účastníkov je aliskiren prínosom. Predbežné výsledky klinického skúšania ukázali pomer rizika pre primárny ukazovateľ 1,09 v prospech placebo (interval spoľahlivosti 95%: 0,97, 1,22, 2-stranné  $p=0,17$ ). Okrem toho sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pozorovala zvýšená incidencia závažných nežiaducich následkov pri obličkových komplikáciách (4,7% oproti 3,3%), hyperkaliémii (36,9% oproti 27,1%), hypotenzii (18,4% oproti 14,6%) a cievnej mozgovej príhode (2,7% oproti 2,0%). Zvýšenie incidence nefatálnej cievnej mozgovej príhody bolo väčšie u pacientov s insuficienciou obličiek.

Priaznivé účinky Ripraza na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu a poškodenie cieľového orgánu zatiaľ nie sú známe.

#### Elektrofyziológia srdca

Žiadny účinok na interval QT sa nezaznamenal v randomizovanom, dvojito slepom, placebom a účinnou látkou kontrolovanom klinickom skúšaní, v ktorom sa používala štandardná elektrokardiografia a monitorovanie podľa Holtera.

#### Deti a dospievajúci

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Riprazo v jednej alebo vo viacerých vekových podskupinách detí a dospievajúcich pre hypertenziu (pre informácie o použití u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Po perorálnej absorpcii sa maximálne plazmatické koncentrácie aliskirenu dosiahnu po 1-3 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť aliskirenu predstavuje približne 2-3%. Jedlá s vysokým obsahom tuku znižujú  $C_{max}$  o 85% a AUC o 70%. V rovnovážnom stave znižujú jedlá s nízkym obsahom tuku u pacientov s hypertenziou  $C_{max}$  o 76% a  $AUC_{0-12h}$  o 67%. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5-7 dní po podávaní raz denne a rovnovážne hladiny sú približne 2-krát vyššie ako po začiatkovej dávke.

#### Distribúcia

Po intravenóznom podaní je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 135 litrov, čo naznačuje, že aliskiren sa distribuuje extenzívne do extravaskulárneho priestoru. Väzba aliskirenu na bielkoviny plazmy je stredne silná (47-51%) a nezávisí od koncentrácie.

#### Biotransformácia a eliminácia

Stredný polčas je asi 40 hodín (rozmedzie 34-41 hodín). Aliskiren sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme stolicou (78%). Približne 1,4% celkovej perorálnej dávky sa metabolizuje. Enzým zodpovedný za tento metabolizmus je CYP3A4. Po perorálnom podaní sa približne 0,6% dávky nájde v moči. Po intravenóznom podaní je priemerný plazmatický klírens približne 9 l/hod.

#### Linearita

Expozícia aliskirenu sa zvyšovala viac, ako bolo úmerné zvyšovaniu dávky. Po podaní jednorazovej dávky v rozmedzí dávok 75 až 600 mg spôsobilo 2-násobné zvýšenie dávky ~2,3-násobné zvýšenie AUC a 2,6-násobné zvýšenie  $C_{max}$ . Nelinearita môže byť výraznejšia v rovnovážnom stave.

Mechanizmus zodpovedný za odchýlku od linearity sa neidentifikoval. Možný mechanizmus je saturácia transportérov v mieste absorpcie alebo v dráhe hepatobiliárneho klírensu.

#### Charakteristika u pacientov

Aliskiren podávaný raz denne predstavuje účinnú antihypertenzívnu liečbu dospelých pacientov bez ohľadu na ich pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti a etnickú príslušnosť.

AUC je o 50% vyššia u starších (> 65 rokov) ako u mladších osôb. Pohlavie, telesná hmotnosť a etnická príslušnosť nemajú klinicky významný vplyv na farmakokinetiku aliskirenu.

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom insuficiencie obličiek. Relatívna AUC a  $C_{max}$  aliskirenu u osôb s poškodením funkcie obličiek boli v rozmedzí 0,8- až 2-násobku hladín u zdravých osôb po podaní jednorazovej dávky a v rovnovážnom stave. Tieto pozorované zmeny však nekorelovali so závažnosťou poškodenia funkcie obličiek. U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časti 4.2 a 4.4). Použitie Ripraza sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Súbežné použitie Ripraza s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ktorí boli liečení hemodialýzou. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 300 mg aliskirenu sa spájalo s veľmi malými zmenami farmakokinetiky aliskirenu (zmena  $C_{max}$  o menej ako 1,2-násobok; zväčšenie AUC do 1,6-násobku) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami. Načasovanie hemodialýzy významne nezmenilo farmakokinetiku aliskirenu u pacientov s ESRD. Preto sa nevyžaduje úprava dávky u týchto pacientov, ak sa podanie aliskirenu pacientom s ESRD, ktorí sú liečení hemodialýzou, považuje za potrebné. Avšak použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Farmakokinetika aliskirenu nebola významne ovplyvnená u pacientov s miernym až ťažkým poškodením funkcie pečene. Vzhľadom na to sa nevyžaduje úprava začiatkovej dávky aliskirenu u pacientov s miernym až ťažkým poškodením funkcie pečene.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál sa hodnotil v štúdií na potkanoch trvajúcej 2 roky a v štúdií na transgénnych myšiach trvajúcej 6 mesiacov. Karcinogénny potenciál sa nezistil. Jeden adenóm na hrubom čreve a jeden adenokarcinóm na slepom čreve zaznamenané u potkanov pri dávke 1 500 mg/kg/deň neboli štatisticky významné. Hoci aliskiren má známy iritačný potenciál, hranice bezpečnosti zistené u ľudí pri dávke 300 mg počas štúdie so zdravými dobrovoľníkmi sa považovali za dostatočné pri 9- až 11-násobku koncentrácií v stolici alebo 6-násobku koncentrácií v sliznici v porovnaní s 250 mg/kg/deň v štúdií karcinogenity na potkanoch.

Aliskiren nemal žiadny mutagénny potenciál v štúdiách mutagenity *in vitro* a *in vivo*. Hodnotenie zahŕňalo stanovenia *in vitro* na bakteriálnych bunkách a bunkách cicavcov a stanovenia *in vivo* na potkanoch.

Štúdie reprodukčnej toxicity s aliskirenom nepreukázali embryofetálnu toxicitu alebo teratogenitu pri dávkach do 600 mg/kg/deň u potkanov alebo 100 mg/kg/deň u králikov. Fertilita, prenatálny vývin a postnatálny vývin neboli ovplyvnené u potkanov pri dávkach do 250 mg/kg/deň. Dávky u potkanov a králikov viedli k systémovej expozícii, ktorá bola u potkanov 1- až 4-krát vyššia a u králikov 5-krát vyššia, než je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (300 mg).

Štúdie farmakologickej bezpečnosti neukázali žiadne nežiaduce účinky na funkciu centrálnnej nervovej, dýchacej alebo kardiovaskulárnej sústavy. Nálezy v štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u zvierat sú v súlade so známym potenciálom pre miestne podráždenie alebo očakávanými farmakologickými účinkami aliskirenu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Krospovidón  
Magnéziumstearát  
Mikrokryštalická celulóza  
Povidón  
Bezvodý koloidný oxid kremičitý  
Hypromelóza  
Makrogol  
Mastenec  
Čierny oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Oxid titaničitý (E 171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PA/Al/PVC – Al blistre:

Balenia obsahujúce 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 alebo 280 tabliet.

Balenia obsahujúce 84 (3x28), 98 (2x49) alebo 280 (20x14) tabliet sú spoločné balenia.

PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Al blistre:

Balenia obsahujúce 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 alebo 280 tabliet.

Balenia obsahujúce 98 (2x49) alebo 280 (20x14) tabliet sú spoločné balenia.

Balenia obsahujúce 56 a 98 (2x49) tabliet sú perforované blistre s jednotlivými dávkami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/409/001-010  
EU/1/07/409/021-030

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. august 2007  
Dátum posledného predĺženia: 24. august 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

Riprazo 300 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Svetločervená, bikonvexná, oválna tableta s vyrazeným označením „IU“ na jednej strane a „NVR“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Ripraza je 150 mg raz denne. U pacientov s nedostatočne zníženým tlakom krvi dávku možno zvýšiť na 300 mg raz denne.

Antihypertenzívny účinok sa výrazne prejaví do dvoch týždňov (85-90%) od začatia liečby dávkou 150 mg raz denne.

Riprazo možno podávať samotne alebo v kombinácii s inými antihypertenzívami s výnimkou použitia v kombinácii s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) u pacientov, ktorí majú diabetes mellitus alebo poruchu funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Poškodenie funkcie obličiek*

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatocnej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Použitie Ripraza sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Súbežné použitie Ripraza s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časť 4.3).

##### *Poškodenie funkcie pečene*

U pacientov s miernym až ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava začiatocnej dávky (pozri časť 5.2).

##### *Starší pacienti vo veku 65 rokov a viac*

Odporúčaná začiatocná dávka aliskirenu u starších pacientov je 150 mg. Zvýšením dávky na 300 mg sa u väčšiny starších pacientov nedosiahne ďalšie klinicky významné zníženie krvného tlaku.

### *Deti a dospievajúci*

Bezpečnosť a účinnosť Ripraza u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podania

Perorálne použitie. Tablety sa majú prehĺtať celé s trochou vody. Riprazo sa má užívať s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Grapefruitová šťava sa nemá požiť spolu s Riprazom (pozri časť 4.5).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Anamnéza angioedému pri liečbe aliskirenom.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Súbežné použitie aliskirenu s cyklosporínom a itraconazolom, dvomi vysoko účinnými inhibítormi P-gp, a inými silnými inhibítormi P-gp (napr. chinidínom) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časť 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Všeobecné

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky sa liečba Riprazom má ukončiť (pozri časť 4.8).

Aliskiren sa má používať s opatrnosťou u pacientov so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca (funkčná trieda III-IV podľa New York Heart Association [NYHA]).

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Hypotenzia, synkopa, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a zmeny funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) sa zaznamenali u citlivých osôb, zvlášť pri kombinovaní liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém. (pozri časť 5.1). Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón kombinovaním aliskirenu s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II (ARB) sa preto neodporúča.

Použitie aliskirenu v kombinácii s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časť 4.3).

#### Anafylaktické reakcie a angioedém

Anafylaktické reakcie sa pozorovali počas liečby aliskirenom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8).

Tak ako pri iných liekoch pôsobiacich na systém renín-angiotenzín, u pacientov liečených aliskirenom sa zaznamenali angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka).

Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch vyskytli po použití iných liekov, ktoré môžu vyvolať angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II) (pozri časť 4.8).

Po uvedení na trh sa zaznamenali angioedém alebo reakcie podobné angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB (pozri časť 4.8).

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozíciou k precitlivenosti.

U pacientov s angioedémom v anamnéze môže byť vyššie riziko výskytu angioedému počas liečby aliskirenom (pozri časti 4.3 a 4.8). Pri predpisovaní aliskirenu pacientom s angioedémom v anamnéze je preto potrebná opatrnosť a takýchto pacientov je potrebné počas liečby dôsledne sledovať (pozri časť 4.8), zvlášť na začiatku liečby.

Ak sa objavia anafylaktické reakcie alebo angioedém, Riprazo sa má okamžite vysadiť a má sa poskytnúť príslušná liečba a monitorovanie až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov a prejavov. Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili lekárovi akékoľvek príznaky poukazujúce na alergické reakcie, najmä ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, opuch tváre, končatín, očí, pier alebo jazyka. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtanu sa má podať adrenalín. Okrem toho sa majú vykonať opatrenia potrebné na udržanie priechodnosti dýchacích ciest.

#### Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

U pacientov s výraznou depléciou objemu a/alebo soli (napr. tých, ktorí užívajú vysoké dávky diuretík) by po začatí liečby Riprazom mohlo dôjsť k symptomatickej hypotenzii. Tento stav sa má korigovať pred podaním Ripraza, prípadne sa liečba má začať pod dôsledným dohľadom lekára.

#### Poškodenie funkcie obličiek

V klinických skúšaní sa Riprazo nesledovalo u hypertonikov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (sérový kreatinín  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  alebo  $1,70 \text{ mg/dl}$  u žien a  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  alebo  $2,00 \text{ mg/dl}$  u mužov a/alebo odhadovaná GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), dialýzou v anamnéze, nefrotickým syndrómom alebo renovaskulárnou hypertenziou. Použitie Ripraza sa neodporúča pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, pri podávaní aliskirenu je potrebná opatrnosť, keď sú prítomné stavy predisponujúce k dysfunkcii obličiek, ako je hypovolémia (napr. následkom straty krvi, závažnej alebo dlho pretrvávajúcej hnačky, pretrvávajúceho vracania atď.), ochorenie srdca, ochorenie pečene, diabetes mellitus alebo ochorenie obličiek. Súbežné použitie aliskirenu a ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Po uvedení aliskirenu na trh sa u rizikových pacientov, ktorí dostávali aliskiren, zaznamenalo akútne zlyhanie obličiek, reverzibilné po ukončení liečby. Pri vzniku akýchkoľvek príznakov zlyhania obličiek sa má aliskiren ihneď vysadiť.

Pri použití aliskirenu po uvedení na trh sa pozorovalo zvýšenie draslíka v sére, ktoré môže byť exacerbované súbežným použitím iných látok účinkujúcich na RAAS alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné.

#### Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií o použití Ripraza u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitárnej obličke. Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, riziko insuficiencie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek je zvýšené, keď sa aliskiren podáva pacientom so stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov je preto potrebné postupovať opatrne. Ak dôjde k zlyhaniu obličiek, liečba sa má ukončiť.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Kontraindikované (pozri časť 4.3)

#### *Duálna inhibícia RAAS*

Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

#### *Silné inhibítory glykoproteínu P (P-gp)*

Štúdia liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým osobám ukázala, že cyklosporín (200 a 600 mg) zvyšuje  $C_{\max}$  aliskirenu v dávke 75 mg približne 2,5-krát a AUC približne 5-krát. Zvýšenie môže byť väčšie pri vyšších dávkach aliskirenu. U zdravých osôb itrakonazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5-násobne a  $C_{\max}$  5,8-násobne. Preto je kontraindikované súbežné použitie aliskirenu a silných inhibítorov P-gp (pozri časť 4.3).

### Neodporúča sa (pozri časť 4.2)

#### *Grapefruitová šťava*

Podanie grapefruitovej šťavy s aliskirenom spôsobilo zníženie AUC a  $C_{\max}$  aliskirenu. Súčasné podanie so 150 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 61% a súčasné podanie s 300 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 38%. Tento pokles pravdepodobne spôsobuje inhibícia absorpcie aliskirenu sprostredkovanou polypeptidom transportujúcim organické anióny v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom na riziko zlyhania liečby sa preto grapefruitová šťava nemá požiť spolu s Riprazom.

### Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatnosť

#### *Interakcie s P-gp*

V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľou. Rifampicín, ktorý je induktorom P-gp, znížil v klinickej štúdiu biologickú dostupnosť aliskirenu o približne 50%. Iné induktory P-gp (ľubovník bodkovaný) môžu znižovať biologickú dostupnosť Ripraza. Hoci sa to pri aliskirene neskúmalo, je známe, že P-gp reguluje aj absorpciu mnohých substrátov tkanivami a inhibítory P-gp môžu zvyšovať pomer koncentrácií v tkanivách a plazme. Preto inhibítory P-gp môžu zvyšovať hladiny v tkanivách viac ako hladiny v plazme. Potenciál pre liekové interakcie lokalizované na P-gp bude pravdepodobne závisieť od miery inhibície tohto transportéra.

#### *Stredne silné inhibítory P-gp*

Súčasné podávanie ketokonazolu (200 mg) alebo verapamilu (240 mg) s aliskirenom (300 mg) vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76% alebo 97%. Predpokladá sa, že zmena plazmatických hladín aliskirenu v prítomnosti ketokonazolu alebo verapamilu je v rozmedzí, ktoré by sa dosiahlo zdvojnásobením dávky aliskirenu; zistilo sa, že dávky aliskirenu až do 600 mg, alebo dvojnásobku najvyššej odporúčanej terapeutickú dávky, sa dobre znášali v kontrolovaných klinických skúšaní. Predklinické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinálnu absorpciu aliskirenu a znižuje jeho vylučovanie žľou. Preto je potrebná opatnosť, keď sa aliskiren podáva s ketokonazolom, verapamilom alebo inými stredne silnými inhibítormi P-gp (klaritromycínom, telitromycínom, erytromycínom, amiodarónom).

#### *Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére*

Súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretík šetriacich draslík, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasné podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

### *Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)*

Tak ako aj iné látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín, NSAID môžu znížiť antihypertenzívny účinok aliskirenu. U niektorých pacientov s narušenou funkciou obličiek (dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti) môže aliskiren podávaný súčasne s NSAID vyvolať ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa pri kombinácii aliskirenu s NSAID vyžaduje opatrnosť, najmä u starších pacientov.

### *Furosemid*

Keď sa aliskiren podával súčasne s furosemidom, AUC furosemidu sa znížila o 28% a jeho  $C_{max}$  o 49%. Preto sa odporúča monitorovať účinky, keď sa liečba furosemidom začína alebo upravuje, aby sa predišlo jeho novej nedostatočnej využitiu v klinických situáciách objemového preťaženia.

### *Warfarín*

Účinky Ripraza na farmakokinetiku warfarínu sa nevyhodnotili.

### *Interakcie s jedlom*

Zistilo sa, že jedlá (s nízkym alebo vysokým obsahom tuku) podstatne znižujú absorpciu Ripraza (pozri časť 4.2).

### Žiadne interakcie

- Medzi látky, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách, patrí acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazón, alopurinol, izosorbid-5-mononitrát a hydrochlorotiazid. Nezistili sa nijaké interakcie.
- Súčasné podávanie aliskirenu buď s metformínom (↓28%), amlodipínom (↑29%) alebo s cimetidínom (↑19%) malo za následok zmenu  $C_{max}$  alebo AUC Ripraza o 20 až 30%. Pri podávaní s atorvastatínom sa AUC a  $C_{max}$  Ripraza v rovnovážnom stave zvýšili o 50%. Súčasné podávanie Ripraza nemalo významný vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, metformínu alebo amlodipínu. Z toho vyplýva, že nie je nutné upravovať dávkovanie Ripraza alebo týchto liečiv pri ich súčasnom podávaní.
- Riprazo môže mierne znížiť biologickú dostupnosť digoxínu a verapamilu.

### *Interakcie s CYP450*

Aliskiren neinhibuje izoenzýmy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by aliskiren ovplyvňoval systémovú expozíciu látkam, ktoré inhibujú, indukujú alebo sa metabolizujú uvedenými enzýmami. Aliskiren sa minimálne metabolizuje enzýmami cytochrómu P450. Preto sa neočakávajú interakcie spôsobené inhibíciou alebo indukciou izoenzýmov CYP450. Inhibítory CYP3A4 však často ovplyvňujú aj P-gp. Možno preto očakávať zvýšenú expozíciu aliskirenu počas súbežného podávania inhibítorov CYP3A4, ktoré inhibujú aj P-gp (pozri ďalšie odkazy na P-gp v časti 4.5).

### *Substraty alebo slabé inhibítory P-gp*

Nepozorovali sa významné interakcie s atenololom, digoxínom, amlodipínom alebo cimetidínom. Pri podávaní s atorvastatínom (80 mg) sa AUC a  $C_{max}$  aliskirenu (300 mg) v rovnovážnom stave zvýšili o 50%. U pokusných zvierat sa preukázalo, že P-gp je významným faktorom určujúcim biologickú dostupnosť Ripraza. Induktory P-gp (ľubovník bodkovaný, rifampicín) môžu preto znížiť biologickú dostupnosť Ripraza.

### *Inhibítory polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)*

Predklinické štúdie naznačujú, že aliskiren môže byť substrátom polypeptidov transportujúcich organické anióny. Preto je pri súbežnom podávaní možnosť interakcií medzi inhibítormi OATP a aliskirenom (pozri interakciu s grapefruitovou šťavou).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití aliskirenu u gravidných žien. Riprazo nemalo teratogénne účinky u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Podávanie iných látok, ktoré priamo pôsobia na RAAS, sa spájalo so závažnými malformáciami plodu a smrťou novorodencov. Tak ako každý liek, ktorý priamo pôsobí na RAAS, Riprazo sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity alebo u žien, ktoré plánujú otehotnieť, a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Zdravotnícki pracovníci, ktorí predpisujú akýkoľvek liek ovplyvňujúci RAAS, majú vysvetliť ženám vo fertilnom veku možné riziko užívania týchto látok v gravidite. Ak sa gravidita zistí počas liečby, Riprazo je preto potrebné vysadiť.

### Laktácia

Nie je známe, či sa aliskiren vylučuje do ľudského mlieka. Riprazo sa vylučovalo do mlieka dojčiacich potkaních samíc. Preto sa neodporúča jeho použitie u dojčiacich žien.

### Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje o fertilitě.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Riprazo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov je však potrebné brať do úvahy, že pri liečbe Riprazom sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnosť Ripraza sa hodnotila u viac než 7 800 pacientov, vrátane 2 300 osôb liečených vyše 6 mesiacov a viac než 1 200 osôb liečených vyše 1 roka. Incidencia nežiaducich reakcií nevykazovala nijakú súvislosť s pohlavím, vekom, indexom telesnej hmotnosti, rasou alebo etnickou príslušnosťou. K závažným nežiaducim reakciám patria anafylaktická reakcia a angioedém, ktoré boli hlásené pri používaní po uvedení lieku na trh a môžu sa vyskytnúť zriedkavo (menej ako 1 prípad na 1 000 pacientov). Najčastejšou nežiaducou reakciou je hnačka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nežiaduce reakcie na liek (Tabuľka 1) sú usporiadané podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pri čom sa používa nasledujúca konvencia: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1

<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Zriedkavé:	Anafylaktická reakcia, reakcie z precitlivenosti
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Závraty
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Menej časté:	Palpitácie
<b>Poruchy ciev</b>	
Menej časté:	Hypotenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Menej časté:	Kašeľ
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	Hnačka

**Poruchy kože a podkožného tkaniva**

Menej časté: Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcií ústnej sliznice, exantém, pruritus, urtikária

Zriedkavé: Angioedém, erytém

**Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**

Časté: Artralgia

**Poruchy obličiek a močových ciest**

Menej časté: Akútne zlyhanie obličiek, poškodenie funkcie obličiek

**Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**

Menej časté: Periférny edém

**Laboratórne a funkčné vyšetrenia**

Časté: Hyperkaliémia

Menej časté: Zvýšenie pečeňových enzýmov

Zriedkavé: Zníženie hemoglobínu, zníženie hematokritu, zvýšenie kreatinínu v krvi

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Počas liečby aliskirenom sa vyskytli reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií a angioedému.

V kontrolovaných klinických skúšaníach sa angioedém a reakcie z precitlivenosti počas liečby aliskirenom zaznamenali zriedkavo, s výskytom porovnateľným pri liečbe placebom alebo komparátormi.

Prípady angioedému alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) boli hlásené aj pri použití po uvedení na trh. Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch dávali do súvislosti s podaním iných liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú angioedém, vrátane blokátorov RAAS (ACEI alebo ARB).

Po uvedení na trh boli hlásené prípady angioedému alebo reakcií podobných angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB.

Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií sa zaznamenali aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4).

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakciu z precitlivenosti/angioedém (zvlášť ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, exantém, svrbenia, urtikárie alebo edému tváre, končatín, očí, pier a/alebo jazyka, závratov) pacienti majú prerušiť liečbu a spojiť sa s lekárom (pozri časť 4.4).

Artralgia bola hlásená pri používaní lieku po uvedení na trh. V niektorých prípadoch sa vyskytla ako súčasť reakcie z precitlivenosti.

Po uvedení na trh sa zaznamenala porucha funkcie obličiek a prípady akútneho zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4).

Laboratórne nálezy

V kontrolovaných klinických skúšaníach boli klinicky významné zmeny štandardných laboratórnych parametrov spojené s podávaním Ripraza menej časté. V klinických skúšaníach s hypertonikmi nemalo Riprazo klinicky významný účinok na celkový cholesterol, cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno alebo kyselinu močovú.

**Hemoglobín a hematokrit:** Pozoroval sa malý pokles hemoglobínu a hematokritu (priemerný pokles približne o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových percent). Žiadny pacient neukončil účasť na klinickom skúšaní pre anémiu. Tento účinok sa pozoruje aj pri iných látkach pôsobiacich na systém renín-angiotenzín, napr. pri ACEI a ARB.

**Sérový draslík:** Zvýšenie draslíka v sére sa pozorovalo pri aliskirene a môže ho exacerbovať súbežné použitie iných látok účinkujúcich na RAAS alebo použitie NSAID. V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

## 4.9 Predávkovanie

### Symptómy

Dostupné údaje v súvislosti s predávkovaním u ľudí sú obmedzené. Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu.

### Liečba

Pri vzniku symptomatickej hypotenzie sa má začať podporná liečba.

V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD), ktorí boli liečení hemodialýzou, bol klírens aliskirenu dialýzou nízky (< 2% perorálneho klírensu). Preto dialýza nie je vhodná na liečbu nadmernej expozície aliskirenu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky účinkujúce na systém renín-angiotenzín; inhibítor renínu, ATC kód: C09XA02

Aliskiren je perorálne aktívny, nepeptidový, účinný a selektívny priamy inhibítor humánneho renínu.

Inhibíciou enzýmu renín aliskiren inhibuje RAAS v bode aktivácie, čím blokuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I a znižuje hladiny angiotenzínu I a angiotenzínu II. Zatiaľ čo iné látky, ktoré inhibujú RAAS (ACEI a blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB)), spôsobujú kompenzačné zvýšenie aktivity plazmatického renínu (PRA), liečba aliskirenom znižuje PRA u hypertonikov približne o 50 až 80%. Podobný pokles sa zistil pri kombinácii aliskirenu s inými antihypertenzívmi. Klinické dôsledky rozdielov v účinku na PRA v súčasnosti nie sú známe.

### Hypertenzia

U hypertonikov podávanie Ripraza raz denne v dávke 150 mg a 300 mg vyvolávalo pokles systolického aj diastolického krvného tlaku závislý od dávky, ktorý sa udržal počas celého 24-hodového intervalu medzi dávkami (zachovávajúc priaznivý účinok zavčas ráno) s priemerným pomerom maxima a minima diastolickej odpovede až do 98% pri dávke 300 mg. Po 2 týždňoch sa pozorovalo 85 až 90% maximálneho hypotenzívneho účinku. Hypotenzívny účinok pretrvával počas dlhodobej liečby a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti. Riprazo sa sledovalo u 1 864 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a u 426 pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Klinické skúšania monoterapie Riprazom preukázali hypotenzívne účinky porovnateľné s inými triedami antihypertenzív vrátane ACEI a ARB. V porovnaní s diuretikom (hydrochlorotiazid - HCTZ) Riprazo v dávke 300 mg po 12 týždňoch liečby znížilo systolický/diastolický tlak krvi o 17,0/12,3 mmHg oproti 14,4/10,5 mmHg pri HCTZ v dávke 25 mg.

Dostupné sú klinické skúšania kombinovanej liečby, v ktorých sa Riprazo pridávalo k diuretikum hydrochlorotiazidu, blokátoru kalciových kanálov amlodipínu a betablokátoru atenololu. Znášanlivosť týchto kombinácií bola dobrá. Riprazo malo aditívny hypotenzívny účinok, keď sa pridalo k hydrochlorotiazidu. U pacientov, ktorých odpoveď na 5 mg blokátora kalciových kanálov amlodipínu bola nedostatočná, pridanie Ripraza v dávke 150 mg malo hypotenzívny účinok, ktorý bol podobný účinku dosiahnutému zvýšením dávky amlodipínu na 10 mg, ale s nižšou incidenciou edémov (2,1% pri aliskirene 150 mg/amlodipíne 5 mg oproti 11,2% pri amlodipíne 10 mg).

Účinnosť a bezpečnosť liečby založenej na aliskirene sa porovnali s liečbou založenou na ramiprile v štúdiu noninferiority trvajúcej 9 mesiacov u 901 starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) s esenciálnou systolickou hypertenziou. Aliskiren 150 mg alebo 300 mg denne alebo ramipril 5 mg alebo 10 mg denne sa podávali 36 týždňov s možnosťou prídavnej liečby hydrochlorotiazidom (12,5 mg alebo 25 mg) po 12. týždni a amlodipínom (5 mg alebo 10 mg) po 22. týždni. V období 12 týždňov znížila monoterapia aliskirenom systolický/diastolický tlak krvi o 14,0/5,1 mmHg v porovnaní s 11,6/3,6 mmHg pri ramiprile, čo je v súlade s noninferioritou aliskirenu oproti ramiprilu pri zvolených dávkovaniach, pričom rozdiely systolického a diastolického krvného tlaku boli štatisticky významné. Znášanlivosť bola porovnateľná v oboch skupinách liečby, ale kašeľ sa zaznamenal častejšie pri podávaní ramiprilu ako pri podávaní aliskirenu (14,2% oproti 4,4%), zatiaľ čo hnačka bola častejšia pri podávaní aliskirenu ako pri podávaní ramiprilu (6,6% oproti 5,0%).

V štúdiu trvajúcej 8 týždňov u 754 starších ( $\geq 65$  rokov) a starých (30%  $\geq 75$  rokov) pacientov s hypertenziou vyvolal aliskiren v dávkach 75 mg, 150 mg a 300 mg štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku (systolického a diastolického) v porovnaní s placebom. Ďalší antihypertenzívny účinok sa nepozoroval pri 300 mg aliskirenu v porovnaní so 150 mg aliskirenu. Všetky tri dávky dobre znášali starší aj starí pacienti.

U obéznych hypertonikov s nedostatočnou odpoveďou na HCTZ v dávke 25 mg prídavná liečba Riprazom v dávke 300 mg vyvolala ďalšie zníženie tlaku krvi, ktoré bolo porovnateľné s prídavnou liečbou irbesartanom v dávke 300 mg alebo amlodipínom v dávke 10 mg.

Hypotenzia po prvej dávke a účinok na tepovú frekvenciu sa nepreukázali u pacientov liečených v kontrolovaných klinických skúšaniach. Nadmerná hypotenzia sa menej často (0,1%) pozorovala u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených samotným Riprazom. Hypotenzia bola tiež menej častá ( $< 1\%$ ) počas kombinovanej liečby inými antihypertenzívami. Po prerušení liečby sa hodnoty krvného tlaku postupne vrátili na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých týždňov, pričom sa nedokázal „rebound“ účinok na tlak krvi alebo PRA.

V štúdiu trvajúcej 36 týždňov u 820 pacientov s ischemickou dysfunkciou ľavej komory sa pri aliskirene v porovnaní s placebom, keď sa pridali k základnej liečbe, nezistili zmeny v remodelácii komory, stanovené prostredníctvom objemu ľavej komory na konci systoly.

Kombinované počty úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, opakovaných infarktov myokardu, mozgových cievnych príhod a náhlych úmrtí s resuscitáciou boli podobné v skupinách aliskirenu a placeba. Avšak u pacientov, ktorí dostávali aliskiren, bol v porovnaní so skupinou placeba významne vyšší výskyt hyperkaliémie, hypotenzie a dysfunkcie obličiek.

Prínos aliskirenu pre kardiovaskulárny systém a/alebo obličky sa vyhodnotil v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 8 606 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek (preukázanou proteínúriou a/alebo GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) s kardiovaskulárnou chorobou alebo bez nej. U väčšiny pacientov bol arteriálny krvný tlak dostatočne znížený pri zaradení do skúšania. Primárny ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych a obličkových komplikácií.

V tomto klinickom skúšaní sa 300 mg aliskirenu porovnávalo s placebom, keď sa pridali k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňala buď inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátor receptorov angiotenzínu. Skúšanie sa predčasne ukončilo, pretože nebolo pravdepodobné, že pre jeho účastníkov je aliskiren prínosom. Predbežné výsledky klinického skúšania ukázali pomer rizika pre primárny ukazovateľ 1,09 v prospech placebo (interval spoľahlivosti 95%: 0,97, 1,22, 2-stranné  $p=0,17$ ). Okrem toho sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pozorovala zvýšená incidencia závažných nežiaducich následkov pri obličkových komplikáciách (4,7% oproti 3,3%), hyperkaliémii (36,9% oproti 27,1%), hypotenzii (18,4% oproti 14,6%) a cievnej mozgovej príhode (2,7% oproti 2,0%). Zvýšenie incidence nefatálnej cievnej mozgovej príhody bolo väčšie u pacientov s insuficienciou obličiek.

Priaznivé účinky Ripraza na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu a poškodenie cieľového orgánu zatiaľ nie sú známe.

#### Elektrofyziológia srdca

Žiadny účinok na interval QT sa nezaznamenal v randomizovanom, dvojito slepom, placebom a účinnou látkou kontrolovanom klinickom skúšaní, v ktorom sa používala štandardná elektrokardiografia a monitorovanie podľa Holtera.

#### Deti a dospelí

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Riprazo v jednej alebo vo viacerých vekových podskupinách detí a dospelých pre hypertenziu (pre informácie o použití u detí a dospelých, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Po perorálnej absorpcii sa maximálne plazmatické koncentrácie aliskirenu dosiahnu po 1-3 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť aliskirenu predstavuje približne 2-3%. Jedlá s vysokým obsahom tuku znižujú  $C_{max}$  o 85% a AUC o 70%. V rovnovážnom stave znižujú jedlá s nízkym obsahom tuku u pacientov s hypertenziou  $C_{max}$  o 76% a  $AUC_{0-12h}$  o 67%. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5-7 dní po podávaní raz denne a rovnovážne hladiny sú približne 2-krát vyššie ako po začiatkovej dávke.

#### Distribúcia

Po intravenóznom podaní je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 135 litrov, čo naznačuje, že aliskiren sa distribuuje extenzívne do extravaskulárneho priestoru. Väzba aliskirenu na bielkoviny plazmy je stredne silná (47-51%) a nezávisí od koncentrácie.

#### Biotransformácia a eliminácia

Stredný polčas je asi 40 hodín (rozmedzie 34-41 hodín). Aliskiren sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme stolicou (78%). Približne 1,4% celkovej perorálnej dávky sa metabolizuje. Enzym zodpovedný za tento metabolizmus je CYP3A4. Po perorálnom podaní sa približne 0,6% dávky nájde v moči. Po intravenóznom podaní je priemerný plazmatický klírens približne 9 l/hod.

#### Linearita

Expozícia aliskirenu sa zvyšovala viac, ako bolo úmerné zvyšovaniu dávky. Po podaní jednorazovej dávky v rozmedzí dávok 75 až 600 mg spôsobilo 2-násobné zvýšenie dávky ~2,3-násobné zvýšenie AUC a 2,6-násobné zvýšenie  $C_{max}$ . Nelinearita môže byť výraznejšia v rovnovážnom stave.

Mechanizmus zodpovedný za odchýlku od linearity sa neidentifikoval. Možný mechanizmus je saturácia transportérov v mieste absorpcie alebo v dráhe hepatobiliárneho klírensu.

#### Charakteristika u pacientov

Aliskiren podávaný raz denne predstavuje účinnú antihypertenzívnu liečbu dospelých pacientov bez ohľadu na ich pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti a etnickú príslušnosť.

AUC je o 50% vyššia u starších (> 65 rokov) ako u mladších osôb. Pohlavie, telesná hmotnosť a etnická príslušnosť nemajú klinicky významný vplyv na farmakokinetiku aliskirenu.

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom insuficiencie obličiek. Relatívna AUC a  $C_{max}$  aliskirenu u osôb s poškodením funkcie obličiek boli v rozmedzí 0,8- až 2-násobku hladín u zdravých osôb po podaní jednorazovej dávky a v rovnovážnom stave. Tieto pozorované zmeny však nekorelovali so závažnosťou poškodenia funkcie obličiek. U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časti 4.2 a 4.4). Použitie Ripraza sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Súbežné použitie Ripraza s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ktorí boli liečení hemodialýzou. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 300 mg aliskirenu sa spájalo s veľmi malými zmenami farmakokinetiky aliskirenu (zmena  $C_{max}$  o menej ako 1,2-násobok, zvýšenie AUC do 1,6-násobku) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami. Načasovanie hemodialýzy významne nezmenilo farmakokinetiku aliskirenu u pacientov s ESRD. Preto sa nevyžaduje úprava dávky u týchto pacientov, ak sa podanie aliskirenu pacientom s ESRD, ktorí sú liečení hemodialýzou, považuje za potrebné. Avšak použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Farmakokinetika aliskirenu nebola významne ovplyvnená u pacientov s miernym až ťažkým poškodením funkcie pečene. Vzhľadom na to sa nevyžaduje úprava začiatkovej dávky aliskirenu u pacientov s miernym až ťažkým poškodením funkcie pečene.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál sa hodnotil v štúdiu na potkanoch trvajúcej 2 roky a v štúdiu na transgénnych myšiach trvajúcej 6 mesiacov. Karcinogénny potenciál sa nezistil. Jeden adenóm na hrubom čreve a jeden adenokarcinóm na slepom čreve zaznamenané u potkanov pri dávke 1 500 mg/kg/deň neboli štatisticky významné. Hoci aliskiren má známy iritačný potenciál, hranice bezpečnosti zistené u ľudí pri dávke 300 mg počas štúdie so zdravými dobrovoľníkmi sa považovali za dostatočné pri 9- až 11-násobku koncentrácií v stolici alebo 6-násobku koncentrácií v sliznici v porovnaní s 250 mg/kg/deň v štúdiu karcinogenity na potkanoch.

Aliskiren nemal žiadny mutagénny potenciál v štúdiách mutagenity *in vitro* a *in vivo*. Hodnotenie zahŕňalo stanovenia *in vitro* na bakteriálnych bunkách a bunkách cicavcov a stanovenia *in vivo* na potkanoch.

Štúdie reprodukčnej toxicity s aliskirenom nepreukázali embryofetálnu toxicitu alebo teratogenitu pri dávkach do 600 mg/kg/deň u potkanov alebo 100 mg/kg/deň u králikov. Fertilita, prenatálny vývin a postnatálny vývin neboli ovplyvnené u potkanov pri dávkach do 250 mg/kg/deň. Dávky u potkanov a králikov viedli k systémovej expozícii, ktorá bola u potkanov 1- až 4-krát vyššia a u králikov 5-krát vyššia, než je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (300 mg).

Štúdie farmakologickej bezpečnosti neukázali žiadne nežiaduce účinky na funkciu centrálnnej nervovej, dýchacej alebo kardiovaskulárnej sústavy. Nálezy v štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u zvierat sú v súlade so známym potenciálom pre miestne dráždenie alebo očakávanými farmakologickými účinkami aliskirenu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Krospovidón  
Magnéziumstearát  
Mikrokryštalická celulóza  
Povidón  
Bezvodý koloidný oxid kremičitý  
Hypromelóza  
Makrogol  
Mastenec  
Čierny oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Oxid titaničitý (E 171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PA/Al/PVC – Al blistre:

Balenia obsahujúce 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 alebo 280 tabliet.

Balenia obsahujúce 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) alebo 280 (20x14) tabliet sú spoločné balenia.

PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Al blistre:

Balenia obsahujúce 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 alebo 280 tabliet.

Balenia obsahujúce 98 (2x49) alebo 280 (20x14) tabliet sú spoločné balenia.

Balenia obsahujúce 56 a 98 (2x49) tabliet sú perforované blistre s jednotlivými dávkami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/409/011-020

EU/1/07/409/031-040

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. august 2007

Dátum posledného predĺženia: 24. august 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

## A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

### Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1 registrácie lieku, ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

### Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má uskutočňovať aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté v RMP predloženom v module 1.8.2 registrácie lieku a všetkých ďalších aktualizáciách RMP odsúhlasených Výborom pre lieky na humánne použitie (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

Podľa usmernenia výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Okrem toho je potrebné predložiť aktualizovaný plán riadenia rizík do 1 mesiaca od rozhodnutia Komisie o predĺžení registrácie. PMP má obsahovať nasledovné:

- termíny predloženia výsledkov štúdie APOLLO,
- popis a časový rámec novej štúdie, ktorá nahrádza APOLLO a je určená na objasnenie účinnosti a bezpečnosti u starších pacientov, vrátane karcinómov gastrointestinálneho traktu ako vopred definovaného ukazovateľa,
- časový rámec predloženia ďalších údajov o kolorektálnej hyperplázii ako udalostiach v štúdiu ALTITUDE,
- záväzok predložiť záverečnú správu z epidemiologickej štúdie o ischemickej kolitíde,
- popis a časový rámec novej observačnej štúdie o incidencii kolorektálnej hyperplázie u pacientov liečených aliskirenom.

Okrem toho je potrebné predložiť aktualizovaný plán riadenia rizík:

- ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika,
- do 60 dní od dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika),
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky.

## PSUR

Cyklus PSUR pre liek sa má riadiť ročným cyklom, pokiaľ CHMP nerozhodne inak.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **POVINNOSŤ VYKONAŤ POSTREGISTRAČNÉ OPATRENIA**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má splniť v stanovenom časovom pláne nasledujúce opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Dátum splatnosti</b>
Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku predloží konečné výsledky a správu o klinickom skúšaní pre fázu aktívnej liečby štúdie ALTITUDE, keď budú k dispozícii.	31. júl 2012
Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku predloží aktualizovaný plán riadenia rizík (RMP), ktorý primerane opisuje všetky problémy s bezpečnosťou, aktivity v rámci dohľadu nad liekmi a opatrenia určené na identifikovanie, charakterizovanie, prevenciu alebo minimalizovanie rizík do mesiaca od rozhodnutia Komisie o predĺžení registrácie (EMA/H/C/853/R/068). RMP má obsahovať: <ul style="list-style-type: none"><li>- termíny predloženia výsledkov štúdie APOLLO,</li><li>- popis a časový rámec novej štúdie, ktorá nahrádza APOLLO a je určená na objasnenie účinnosti a bezpečnosti u starších pacientov, vrátane karcinómov gastrointestinálneho traktu ako vopred definovaného ukazovateľa,</li><li>- časový rámec predloženia ďalších údajov o kolorektálnej hyperplázii ako udalostiach v štúdiu ALTITUDE,</li><li>- záväzok predložiť záverečnú správu z epidemiologickej štúdie o ischemickej kolitíde,</li><li>- popis a časový rámec novej observačnej štúdie o incidencii kolorektálnej hyperplázie u pacientov liečených aniskirenom.</li></ul>	Do mesiaca od rozhodnutia Komisie o predĺžení registrácie

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**A. OZNAČENIE OBALU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCA PA/AI/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Riprazo 150 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 filmom obalených tabliet  
14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
50 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/409/001	7 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/002	14 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/003	28 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/004	30 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/005	50 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/006	56 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/008	90 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Riprazo 150 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCA PCTFE/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Riprazo 150 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
50 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet  
98 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/409/021	14 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/022	28 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/023	30 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/024	50 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/025	56 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/026	56 filmom obalených tabliet (perforovaný blister s jednotlivými dávkami)
EU/1/07/409/027	90 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/028	98 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU POĎEA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Riprazo 150 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**  
**BLISTER (KALENDÁR)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Riprazo 150 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Pondelok  
Utorok  
Streda  
Štvrtok  
Piatok  
Sobota  
Nedeľa

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)  
OBSAHUJÚCA PA/AI/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Riprazo 150 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
28 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 3 baleniami, z ktorých každé obsahuje 28 tabliet.  
49 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU  
A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/409/007	84 filmom obalených tabliet (3x28)
EU/1/07/409/009	98 filmom obalených tabliet (2x49)
EU/1/07/409/010	280 filmom obalených tabliet (20x14)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VYDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Riprazo 150 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUEKA SPOLOČNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)  
OBSAHUJÚCA PA/Al/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Riprazo 150 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

84 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 3 baleniami, z ktorých každé obsahuje 28 tabliet.  
98 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.  
280 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU  
A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/409/007	84 filmom obalených tabliet (3x28)
EU/1/07/409/009	98 filmom obalených tabliet (2x49)
EU/1/07/409/010	280 filmom obalených tabliet (20x14)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VYDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Riprazo 150 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)  
OBSAHUJÚCA PCTFE/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Riprazo 150 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
49 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/409/029	98 filmom obalených tabliet (2x49) (perforovaný blister s jednotlivými dávkami)
EU/1/07/409/030	280 filmom obalených tabliet (20x14)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VYDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Riprazo 150 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA SPOLOČNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)  
OBSAHUJÚCA PCTFE/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Riprazo 150 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

280 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
98 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/409/029	98 filmom obalených tabliet (2x49) (perforovaný blister s jednotlivými dávkami)
EU/1/07/409/030	280 filmom obalených tabliet (20x14)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VYDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Riprazo 150 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCA PA/AI/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Riprazo 300 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 filmom obalených tabliet  
14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
50 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/409/011	7 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/012	14 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/013	28 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/014	30 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/015	50 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/016	56 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V ERAILLOVOM PÍSME**

Riprazo 300 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCA PCTFE/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Riprazo 300 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
50 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet  
98 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/409/031	14 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/032	28 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/033	30 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/034	50 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/035	56 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/036	56 filmom obalených tabliet (perforovaný blister s jednotlivými dávkami)
EU/1/07/409/037	90 filmom obalených tabliet
EU/1/07/409/038	98 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU POĎEA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Riprazo 300 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**  
**BLISTER (KALENDÁR)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Riprazo 300 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Pondelok  
Utorok  
Streda  
Štvrtok  
Piatok  
Sobota  
Nedeľa

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)  
OBSAHUJÚCA PA/AI/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Riprazo 300 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
28 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 3 baleniami, z ktorých každé obsahuje 28 tabliet.  
30 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 3 baleniami, z ktorých každé obsahuje 30 tabliet.  
49 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU  
A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Riprazo 300 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA SPOLOČNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)  
OBSAHUJÚCA PA/AI/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Riprazo 300 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

84 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 3 baleniami, z ktorých každé obsahuje 28 tabliet.  
90 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 3 baleniami, z ktorých každé obsahuje 30 tabliet.  
98 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.  
280 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Riprazo 300 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)  
OBSAHUJÚCA PCTFE/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Riprazo 300 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
49 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/409/039	98 filmom obalených tabliet (2x49) (perforovaný blister s jednotlivými dávkami)
EU/1/07/409/040	280 filmom obalených tabliet (20x14)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VYDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Riprazo 300 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA SPOLOČNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)  
OBSAHUJÚCA PCTFE/PVC BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Riprazo 300 mg filmom obalené tablety  
Aliskiren

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

280 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 20 baleniami, z ktorých každé obsahuje 14 tabliet.  
98 filmom obalených tabliet  
Spoločné balenie tvorené 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/409/039	98 filmom obalených tabliet (2x49) (perforovaný blister s jednotlivými dávkami)
EU/1/07/409/040	280 filmom obalených tabliet (20x14)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VYDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Riprazo 300 mg

**B. PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Písomná informácia pre používateľov

### Riprazo 150 mg filmom obalené tablety Aliskiren

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

**V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete**

1. Čo je Riprazo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užíjete Riprazo
3. Ako užívať Riprazo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Riprazo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Riprazo a na čo sa používa

Tablety Riprazo obsahujú liečivo nazvané aliskiren. Aliskiren patrí do triedy liečiv nazývaných inhibitory renínu. Pomáha znižovať vysoký krvný tlak u dospelých pacientov. Inhibitory renínu znižujú množstvo angiotenzínu II, ktoré si telo môže vytvoriť. Angiotenzín II spôsobuje zúženie krvných ciev, čo zvyšuje krvný tlak. Zmenšenie množstva angiotenzínu II umožní uvoľnenie krvných ciev, čo znižuje krvný tlak.

Vysoký krvný tlak zvyšuje pracovnú záťaž srdca a ciev. Ak takýto stav trvá dlho, môžu sa poškodiť krvné cievy mozgu, srdca a obličiek, čo môže vyústiť do mŕtvice, zlyhania srdca, srdcového infarktu alebo zlyhania obličiek. Zníženie krvného tlaku na normálnu hodnotu znižuje riziko vzniku týchto ochorení.

#### 2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užíjete Riprazo

##### Neužívajte Riprazo

- ak ste alergický na aliskiren alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa so svojim lekárom.
- ak sa u vás vyskytli nasledujúce formy angioedému (ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka):
  - angioedém, keď ste užívali aliskiren.
  - dedičný angioedém.
  - angioedém bez známej príčiny.
- počas posledných 6 mesiacov tehotenstva alebo ak dojčíte, pozri časť Tehotenstvo a dojčenie.
- ak užívate cyklosporín (liek používaný po transplantácii, aby sa zabránilo odvrhnutiu orgánu, alebo pri iných ochoreniach, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickú dermatitídu), itakonazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií) alebo chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu).

- ak máte cukrovku (diabetes mellitus) alebo poruchu funkcie obličiek a liečite sa niektorým z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
  - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.

### Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Riprazo:

- ak užívate diuretikum (druh lieku známy aj ako liek „na odvodnenie“, ktorý zvyšuje množstvo vytvoreného moču).
- ak užívate niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
  - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
- ak máte zhoršenú funkciu obličiek, lekár starostlivo zväží, či je Riprazo pre vás vhodné, a možno vás bude chcieť dôsledne sledovať.
- ak sa u vás už vyskytol angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka). Ak k tomu dôjde, prestaňte užívať Riprazo a spojte sa so svojím lekárom.
- ak máte stenózu renálnej artérie (zúženie krvných ciev vedúcich k jednej alebo k oboj obličkám).
- ak trpíte závažným kongestívnym zlyhávaním srdca (druh choroby srdca, pri ktorej srdce nedokáže prečerpávať do tela dostatok krvi).

### Deti a dospievajúci

Použitie Ripraza u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov sa neodporúča.

### Starší ľudia

U väčšiny pacientov vo veku 65 rokov a starších dávka 300 mg Ripraza nie je účinnejšia pri znižovaní krvného tlaku v porovnaní s dávkou 150 mg.

### Iné lieky a Riprazo

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neužívajte Riprazo, ak užívate cyklosporín (liek používaný na zabránenie odvrhnutia orgánu po transplantácii, alebo pri iných chorobách, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickú dermatitídu), itrakonazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií) alebo chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu).

Váš lekár možno bude musieť zmeniť vašu dávku a/alebo urobiť iné opatrenia, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- lieky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka vo vašej krvi. Patria k nim diuretiká šetriace kálium a doplnky draslíka.
- furosemid, liek patriaci do skupiny známej ako diuretiká alebo lieky „na odvodnenie“, ktorý sa používa na zvýšenie množstva vytvoreného moču.
- niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
  - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
- ketokonazol, liek používaný na liečbu hubových infekcií.
- verapamil, liek používaný na zníženie krvného tlaku, na úpravu srdcového rytmu alebo na liečbu angíny pectoris.
- niektoré druhy liekov proti bolesti, nazývané nesteroidné protizápalové liečivá (NSAID).

### **Riprazo a jedlo a nápoje**

Užívajte tento liek s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte tento liek spolu s grepovou šťavou.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Neužívajte tento liek, keď ste tehotná alebo dojčíte (pozri časť Neužívajte Riprazo). Ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak otehotníte počas liečby týmto liekom, okamžite ho prestaňte užívať a porozprávajte sa so svojim lekárom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Tento liek môže vyvolať závraty, čo môže zhoršiť schopnosť sústrediť sa. Skôr ako budete viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo vykonávať iné činnosti, ktoré vyžadujú sústredenie, uistite sa, že viete, ako reagujete na účinky tohto lieku.

## **3. Ako užívať Riprazo**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ľudia s vysokým krvným tlakom si často nevšimnú žiadne príznaky ochorenia. Mnohí sa môžu cítiť celkom normálne. Je veľmi dôležité, aby ste užívali tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie výsledky a znížilo sa riziko vedľajších účinkov. Chodievajte k vášmu lekárovi na dohodnuté vyšetrenia aj vtedy, keď sa budete cítiť dobre.

Zvyčajná začiatková dávka je jedna 150 mg tableta raz denne. Účinok znižujúci krvný tlak sa prejaví do dvoch týždňov od začatia liečby.

V závislosti od vašej odpovede na liečbu vám lekár môže predpísať vyššiu dávku – jednu 300 mg tabletu raz denne. Lekár vám môže predpísať Riprazo spolu s inými liekmi, ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku.

### **Spôsob podávania**

Odporúča sa zapíjať tablety trochou vody. Užívajte tento liek s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte tento liek spolu s grepovou šťavou.

### **Ak užijete viac Ripraza, ako máte**

Ak ste omylom užil pri veľa tabliet Ripraza, ihneď sa poraďte so svojim lekárom. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

### **Ak zabudnete užiť Riprazo**

Ak si zabudnete vziať dávku Ripraza, vezmite si ju hneď, ako si spomeniete, a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase. Ak je už ale takmer čas na ďalšiu dávku, jednoducho si vezmite ďalšiu tabletu vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

##### **Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné:**

U niekoľkých pacientov sa vyskytli tieto závažné vedľajšie účinky (*môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí*).

##### **Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich účinkov, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi:**

Závažná alergická reakcia s prejavmi ako vyrážky, svrbenie, opuch tváre alebo pier alebo jazyka, ťažkosti s dýchaním, závraty.

##### **Možné vedľajšie účinky:**

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí): hnačka, bolesť kĺbov (artralgia), vysoká hladina draslíka v krvi, závraty.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí): kožné vyrážky (môže to byť aj prejav alergickej reakcie alebo angioedému – pozri nižšie „Zriedkavé“ vedľajšie účinky), ťažkosti s obličkami vrátane akútneho zlyhania obličiek (závažné zníženie tvorby moču), opuch rúk, členkov alebo chodidiel (periférny edém), závažné kožné reakcie (toxická epidermálna nekrolýza a/alebo reakcie istnej sliznice – červená koža, pľuzgier na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka), nízky tlak krvi, búšenie srdca, kašeľ, svrbenie, svrbivé vyrážky (žihľavka), zvýšenie pečenej enzýmov.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí): závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia), alergické reakcie (precitlivenosť) a angioedém (k prejavom môžu patriť ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, vyrážky, svrbenie, žihľavka alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka, závraty), zvýšená hladina kreatinínu v krvi, červená koža (erytém).

##### **Ak vám niektoré z uvedených účinkov spôsobujú vážne ťažkosti, povedzte o tom svojmu lekárovi. Možno budete musieť ukončiť užívanie Ripraza.**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

#### 5. Ako uchovávať Riprazo

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

#### 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

##### **Čo Riprazo obsahuje**

- Liečivo je aliskiren (ako hemifumarát) 150 mg.
- Ďalšie zložky sú krospovidón, hypromelóza, magnéziumstearát, makrogol, mikrokryštalická celulóza, povidón, bezvodý koloidný oxid kremičitý, mastenec, oxid titaničitý (E 171), čierny oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

##### **Ako vyzerá Riprazo a obsah balenia**

Riprazo 150 mg filmom obalené tablety sú svetloružové, dvojvypuklé, okrúhle tablety s vyrazeným označením „IL“ na jednej strane a „NVR“ na druhej strane.

Riprazo je dostupné v baleniach obsahujúcich 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 alebo 280 tabliet. Balenia obsahujúce 84 (3x28), 98 (2x49) alebo 280 (20x14) tabliet sú spoločné balenia. Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo vašej krajine.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

#### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

#### **Eesti**

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

#### **Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

#### **Ελλάδα**

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

#### **Polska**

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

#### **España**

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 00

#### **Portugal**

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

#### **France**

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

#### **România**

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

**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

**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

**Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## Písomná informácia pre používateľov

### Riprazo 300 mg filmom obalené tablety Aliskiren

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

**V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete**

1. Čo je Riprazo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užíjete Riprazo
3. Ako užívať Riprazo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Riprazo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Riprazo a na čo sa používa

Tablety Riprazo obsahujú liečivo nazvané aliskiren. Aliskiren patrí do triedy liečiv nazývaných inhibitory renínu. Pomáha znižovať vysoký krvný tlak u dospelých pacientov. Inhibitory renínu znižujú množstvo angiotenzínu II, ktoré si telo môže vytvoriť. Angiotenzín II spôsobuje zúženie krvných ciev, čo zvyšuje krvný tlak. Zmenšenie množstva angiotenzínu II umožní uvoľnenie krvných ciev, čo znižuje krvný tlak.

Vysoký krvný tlak zvyšuje pracovnú záťaž srdca a ciev. Ak takýto stav trvá dlho, môžu sa poškodiť krvné cievy mozgu, srdca a obličiek, čo môže vyústiť do mŕtvice, zlyhania srdca, srdcového infarktu alebo zlyhania obličiek. Zníženie krvného tlaku na normálnu hodnotu znižuje riziko vzniku týchto ochorení.

#### 2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užíjete Riprazo

##### Neužívajte Riprazo

- ak ste alergický na aliskiren alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa so svojím lekárom.
- ak sa u vás vyskytli nasledujúce formy angioedému (ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka):
  - angioedém, keď ste užívali aliskiren.
  - dedičný angioedém.
  - angioedém bez známej príčiny.
- počas posledných 6 mesiacov tehotenstva alebo ak dojčíte, pozri časť Tehotenstvo a dojčenie.
- ak užívate cyklosporín (liek používaný po transplantácii, aby sa zabránilo odvrhnutiu orgánu, alebo pri iných ochoreniach, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde), itakonazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií) alebo chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu).

- ak máte cukrovku (diabetes mellitus) alebo poruchu funkcie obličiek a liečíte sa niektorým z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
  - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.

### Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Riprazo:

- ak užívate diuretikum (druh lieku známy aj ako liek „na odvodnenie“, ktorý zvyšuje množstvo vytvoreného moču).
- ak užívate niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
  - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
- ak máte zhoršenú funkciu obličiek, lekár starostlivo zväží, či je Riprazo pre vás vhodné, a možno vás bude chcieť dôsledne sledovať.
- ak sa u vás už vyskytol angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka). Ak k tomu dôjde, prestaňte užívať Riprazo a spojte sa so svojím lekárom.
- ak máte stenózu renálnej artérie (zúženie krvných ciev vedúcich k jednej alebo k oboj obličkám).
- ak trpíte závažným kongestívnym zlyhávaním srdca (druh choroby srdca, pri ktorej srdce nedokáže prečerpávať do tela dostatok krvi).

### Deti a dospelí

Použitie Ripraza u detí a dospelých vo veku do 18 rokov sa neodporúča.

### Starší ľudia

U väčšiny pacientov vo veku 65 rokov a starších dávka 300 mg Ripraza nie je účinnejšia pri znižovaní krvného tlaku v porovnaní s dávkou 150 mg.

### Iné lieky a Riprazo

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neužívajte Riprazo, ak užívate cyklosporín (liek používaný na zabránenie odvrhnutia orgánu po transplantácii, alebo pri iných chorobách, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickú dermatitídu), itrakonazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií) alebo chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu).

Váš lekár možno bude musieť zmeniť vašu dávku a/alebo urobiť iné opatrenia, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- lieky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka vo vašej krvi. Patria k nim diuretiká šetriace kálium a doplnky draslíka.
- furosemid, liek patriaci do skupiny známej ako diuretiká alebo lieky „na odvodnenie“, ktorý sa používa na zvýšenie množstva vytvoreného moču.
- niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
  - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
- ketokonazol, liek používaný na liečbu hubových infekcií.
- verapamil, liek používaný na zníženie krvného tlaku, na úpravu srdcového rytmu alebo na liečbu angíny pectoris.
- niektoré druhy liekov proti bolesti, nazývané nesteroidné protizápalové liečivá (NSAID).

### **Riprazo a jedlo a nápoje**

Užívajte tento liek s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte tento liek spolu s grepovou šťavou.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Neužívajte tento liek, keď ste tehotná alebo dojčíte (pozri časť Neužívajte Riprazo). Ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak otehotníte počas liečby týmto liekom, okamžite ho prestaňte užívať a porozprávajte sa so svojim lekárom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Tento liek môže vyvolať závraty, čo môže zhoršiť schopnosť sústrediť sa. Skôr ako budete viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo vykonávať iné činnosti, ktoré vyžadujú sústredenie, uistite sa, že viete, ako reagujete na účinky tohto lieku.

## **3. Ako užívať Riprazo**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ľudia s vysokým krvným tlakom si často nevšimnú žiadne príznaky ochorenia. Mnohí sa môžu cítiť celkom normálne. Je veľmi dôležité, aby ste užívali tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie výsledky a znížilo sa riziko vedľajších účinkov. Chodievajte k vášmu lekárovi na dohodnuté vyšetrenia aj vtedy, keď sa budete cítiť dobre.

Zvyčajná začiatková dávka je jedna 150 mg tableta raz denne. Účinok znižujúci krvný tlak sa prejaví do dvoch týždňov od začatia liečby.

V závislosti od vašej odpovede na liečbu vám lekár môže predpísať vyššiu dávku – jednu 300 mg tabletu raz denne. Lekár vám môže predpísať Riprazo spolu s inými liekmi, ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku.

### **Spôsob podávania**

Odporúča sa zapíjať tablety trochou vody. Užívajte tento liek s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte tento liek spolu s grepovou šťavou.

### **Ak užijete viac Ripraza, ako máte**

Ak ste omylom užil pri veľa tabliet Ripraza, ihneď sa poraďte so svojim lekárom. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

### **Ak zabudnete užiť Riprazo**

Ak si zabudnete vziať dávku Ripraza, vezmite si ju hneď, ako si spomeniete, a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase. Ak je už ale takmer čas na ďalšiu dávku, jednoducho si vezmite ďalšiu tabletu vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

##### **Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné:**

U niekoľkých pacientov sa vyskytli tieto závažné vedľajšie účinky (*môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí*).

**Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich účinkov, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi:**

Závažná alergická reakcia s prejavmi ako vyrážky, svrbenie, opuch tváre alebo pier alebo jazyka, ťažkosti s dýchaním, závraty.

##### **Možné vedľajšie účinky:**

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí): hnačka, bolesť kĺbov (artralgia), vysoká hladina draslíka v krvi, závraty.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí): kožné vyrážky (môže to byť aj prejav alergickej reakcie alebo angioedému – pozri nižšie „Zriedkavé“ vedľajšie účinky), ťažkosti s obličkami vrátane akútneho zlyhania obličiek (závažné zníženie tvorby moču), opuch rúk, členkov alebo chodidiel (periférny edém), závažné kožné reakcie (toxická epidermálna nekrolýza a/alebo reakcie istnej sliznice – červená koža, pľuzgier na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka), nízky tlak krvi, búšenie srdca, kašeľ, svrbenie, svrbivé vyrážky (žihľavka), zvýšenie pečenej enzýmov.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí): závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia), alergické reakcie (precitlivenosť) a angioedém (k prejavom môžu patriť ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, vyrážky, svrbenie, žihľavka alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka, závraty), zvýšená hladina kreatinínu v krvi, červená koža (erytém).

**Ak vám niektoré z uvedených účinkov spôsobujú vážne ťažkosti, povedzte o tom svojmu lekárovi. Možno budete musieť ukončiť užívanie Ripraza.**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

#### 5. Ako uchovávať Riprazo

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

#### 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

##### **Čo Riprazo obsahuje**

- Liečivo je aliskiren (ako hemifumarát) 300 mg.
- Ďalšie zložky sú krospovidón, hypromelóza, magnéziumstearát, makrogol, mikrokryštalická celulóza, povidón, bezvodý koloidný oxid kremičitý, mastenec, oxid titaničitý (E 171), čierny oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

##### **Ako vyzerá Riprazo a obsah balenia**

Riprazo 300 mg filmom obalené tablety sú svetločervené, dvojvypuklé, oválne tablety s vyrazeným označením „IU“ na jednej strane a „NVR“ na druhej strane.

Riprazo je dostupné v baleniach obsahujúcich 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 alebo 280 tabliet. Balenia obsahujúce 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) alebo 280 (20x14) tabliet sú spoločné balenia. Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo vašej krajine.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

#### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

#### **Eesti**

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

#### **Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

#### **Ελλάδα**

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

#### **Polska**

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

#### **España**

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 00

#### **Portugal**

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

#### **France**

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

#### **România**

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

**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

**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

**Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>