

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaalean vaaleanpunainen, kaksoiskupera, pyöreä tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”IL” ja toiselle puolelle ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten essentiaalisen hypertension hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun Riprazo-annos on 150 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävään hoitotasapainoon, annos voidaan suurentaa 300 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Verenpainetta alentava teho on selvästi havaittavissa kahden viikon kuluessa (85–90 prosentilla) hoidon aloittamisesta annoksella 150 mg kerran vuorokaudessa.

Riprazoa voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä muiden verenpainelääkkeiden kanssa poikkeuksena yhteiskäyttö angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) kanssa potilailla, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Riprazoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Riprazon käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät, yli 65-vuotiaat potilaat

Suosittelun aliskireenin aloitusannos iäkkäille potilaille on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalenemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Pediatriset potilaat

Riprazon turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa. Riprazo tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Greippimehua ei saa nauttia samanaikaisesti Riprazon kanssa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.
- Periytyvä tai idiopaattinen angioödeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini), kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).
- Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, on Riprazo-hoito lopetettava (ks. kohta 4.8).

Aliskireenia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (New York Heart Association [NYHA] luokitus III-IV).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto

Alttiilla yksilöillä on raportoitu esiintyvän hypotensiota, pyörtymistä, aivahalvauksia, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaisten toiminnassa (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta), erityisesti silloin kun RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä on käytetty yhtäaikaan (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä samanaikaisesti aliskireenia ja angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjää (ACE:n estäjä) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa (ATR-salpaaja) ei siksi suositella.

Aliskireenin yhteiskäyttö ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Anafylaktiset reaktiot ja angioödeema

Anafylaktisia reaktioita on havaittu aliskireenin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.8). Angioödeemaa tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeemaa ja angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia annosteltiin yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa (ks. kohta 4.8).

Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita yliherkkyysoireille.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos anafylaktisia reaktioita tai angioödeemaa ilmenee, Riprazo-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seuranta tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista allergisista reaktioihin mahdollisesti viittaavista merkeistä lääkärille, etenkin, jos heillä ilmenee hengitys- tai nielemisongelmia, tai kasvojen, raajojen, silmien, huulten tai kielen turvotusta. Jos kielen, äänihuulten ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Potilaat, joilla on natrium- ja/tai nestevaje

Jos potilaalla on huomattava neste- ja/tai suolavaje (esim. suuria diureettiannoksia käyttävillä), Riprazo-hoidon aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä oireista hypotensiota. Tämä tila on hoidettava ennen Riprazo-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Riprazoa ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa verenpainetautiä sairastavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniiniarvot naisilla $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ ja miehillä $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ ja/tai GFR arvioidaan alle $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), jotka ovat aiemmin saaneet dialyysihoitoa, sairastavat nefroottista oireyhtymää tai renovaskulaarista verenpainetautiä. Riprazoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Aliskireenia, kuten muitakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Aliskireenin käyttö yhdessä ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireeniä saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Munuaisvaltimon ahtauma

Riprazo-hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailta ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto

Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), eikä tätä yhdistelmää suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Voimakkaat P-glykoproteiinin (P-gp) estäjät

Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurensi aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yhdistelmät, joiden käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.2)

Greippimehu

Greippimehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja huippupitoisuuden pienenemiseen. Yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että greippimehu estää ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Riprazon kanssa.

Varovaisuutta vaativat yhdistelmät

P-gp:hen liittyvät yhteisvaikutukset

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä. Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoija, vähensi tutkimuksissa aliskireenin hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (näkikuisma) voivat pienentää Riprazon hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenilla, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudos/plasma -pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudos- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp-kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeuttiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen kautta erittymistä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet

Samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet)

NSAID-lääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi aliskireenin yhteiskäyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Furosemiidi

Kun aliskireenia annettiin yhdessä furosemidin kanssa, furosemidin AUC-arvo pieneni 28 % ja huippupitoisuus 49 %. Sen vuoksi furosemidihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan hoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää mahdollinen furosemidin alikäyttö ylimääräisen nestekuorman noidon yhteydessä.

Varfariini

Riprazon vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

Ruoka-aineinteraktiot

Aterioiden (sekä runsas- että vähärasvaisten) on osoitettu vähentävän Riprazon imeytymistä olennaisesti (ks. kohta 4.2).

Yhdistelmät, joihin ei liity yhteisvaikutuksia

Kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

- Aliskireenin samanaikainen anto metformiinin ($\downarrow 28 \%$), amlodipiinin ($\uparrow 29 \%$) tai simetidiinin ($\uparrow 19 \%$) kanssa johti Riprazon huippupitoisuuden (C_{\max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna Riprazon vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurensivat 50 %. Riprazon samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen Riprazon tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.

- Riprazo voi hieman laskea digoksiinin ja verapamiilin hyötyosuutta.

- *CYP450 -yhteisvaikutukset*

Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. muut P-gp:hen liittyvät viittaukset kohdassa 4.5).

- *P-gp:n substraatit tai heikot estäjät*

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simeidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %. Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen Riprazon hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusoijat (mäkikuisma, rifampisiini) voivat siten pienentää Riprazon hyötyosuutta.

- *Orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät*

Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Greippimehu).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Riprazo ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan RAA-järjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten muitakaan RAA-järjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myös Riprazoa ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana eikä naisilla, jotka suunnittelevat raskautta. Riprazo on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3). RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkeaineita määräävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille tämän lääkeaineen mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Jos raskaus todetaan hoidon aikana, Riprazo-noito tulee lopettaa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö aliskireeni äidinmaitoon. Riprazo erittyi imettävien rottien maitoon. Tämän takia käyttöä imettäville äideille ei suositella.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevaa kliinistä tutkimustietoa ei ole olemassa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Riprazolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että huimausta tai väsymystä voi esiintyä toisinaan Riprazo-hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Riprazon turvallisuutta on arvioitu yli 7 800 potilaalla, joista yli 2 300 sai hoitoa yli kuuden kuukauden ajan ja yli 1 200 yli vuoden ajan. Haittavaikutusten ilmaantuvuuden ei havaittu liittyvän sukupuoleen, ikään, painoindeksiin, rotuun eikä etniseen taustaan. Vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat anafylaktiset reaktiot ja angioödeema, joita on raportoitu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen frekvenssillä ”harvinainen” (esiintyvät harvemmin kuin kerran 1 000 potilasta kohden). Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko:

Haittavaikutukset (taulukko 1) on lueteltu yleisyyden mukaan, yleisin vaikutus ensin, seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1

Immuunijärjestelmä	
Harvinainen:	anafylaktiset reaktiot, yliherkkyysoireet
Hermosto	
Yleinen:	heitelöisyys
Sydän	
Melko harvinainen:	palpitaatiot
Verisuonisto	
Melko harvinainen:	hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	yskä
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	ripuli
Iho ja ihonalainen kudokset	
Melko harvinainen:	vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja suun limakalvon reaktiot, ihottuma, kutina, nokkosihottuma
Harvinainen:	angioödeema, eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	nivelkipu
Munuaiset ja virtsatie	
Melko harvinainen:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	perifeerinen ödeema
Tutkimukset	
Yleinen:	hyperkalemia
Melko harvinainen:	maksaentsyymipitoisuuksien nousu
Harvinainen:	hemoglobiinipitoisuuden lasku, hematokriitin lasku, veren kreatiniinipitoisuuden nousu

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaukset

Aliskireenihoidon aikana on ilmennyt yliherkkyysoireita mukaan lukien anafylaktisia reaktioita ja angioödeemaa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödeemaa ja yliherkkyysoireita ilmeni harvoin aliskireenihoidon aikana ja ilmaantuvuus oli verrattavissa plaseboon ja vertailuvalmisteeseen.

Angioödeematapauksia tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeematapauksia sekä angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia on käytetty yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa.

Yliherkkyysoireita (anafylaktiset reaktiot mukaan lukien) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Minkä tahansa yliherkkyysoireen/angioödeemaan viittaavan oireen ilmeessä (erityisesti hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmeni osana yliherkkyysoireita.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4).

Laboratoriokoetulokset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa Riprazo-hoitoon liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratoriokokeiden tulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetautia sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Riprazo ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksesta ihmisillä on vain vähän tietoa. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

Hoito

Jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

Hemodialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritetussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoito ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; reniininestäjät, ATC-koodi: C09XA02

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää RAA-järjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniiniensyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut RAA-järjestelmää estävät lääkeaineet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetautia sairastavilla noin 50–80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen kliinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Hypertensio

Riprazon antaminen hypertensioisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvaisen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85–90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Riprazoa on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:llä iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Riprazolla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna Riprazon 300 mg:n annos alensi systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidihoidon jälkeen.

Tutkimuksia yhdistelmähoidolla on tehty Riprazon ja diureetti hydroklooritiatsidin, kalsiumkanavasalpaaja amlodipiinin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Riprazo yhdistettynä hydroklooritiatsidiin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen. Potilaat, jotka eivät saaneet riittävää vastetta kalsiumkanavan salpaaja amlodipiinin 5 mg:n annoksille, Riprazon 150 mg:n annoksen lisääminen hoitoon aiheutti samankaltaisen verenpainetta alentavan vaikutuksen kuin amlodipiiniannoksen suurentaminen 10 mg:aan, mutta turvotuksen esiintyvyys oli vähäisempää (yhdistelmällä 150 mg aliskireenia/5 mg amlodipiinia 2,1 % verrattuna 10 mg:n amlodipiiniannosten 11,2 %:iin).

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireeniä 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyden oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriilia (14,2 %) kuin aliskireeniä (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä vanhusta (≥ 65 -vuotiasta) ja joista 30 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiasta, aliskireeni annoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen lasku (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeni-annoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeni-annoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Ylipainoisille verenpainetautipotilaille, jotka eivät saaneet riittävää vastetta 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksille, Riprazo 300 mg -lisälääkitys sai aikaan verenpaineen alenemisen entisestään, joka oli verrattavissa 300 mg:n irbesartaani- tai 10 mg:n amlodipiinilisälääkitykseen.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautia sairastavilla pelkkää Riprazo-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %) yhdistelmähoidossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-ilmioista verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion systolista toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireeni peruslääkityksen lisänä ei vaikuttanut lumelääkkeeseen verrattuna suotuisasti vasemman kammion uudelleen muotoutumiseen, jota arvioitiin vasemman kammion tilavuuden perusteella.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvausten ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireeniä, esiintyi merkitsevästi enemmän hyperkaleemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyyppin 2 diabetestä ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai GFR < 60 ml/min/1,73 m²), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaiskomplikaatiot.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjä tai angiotensiini II reseptorin salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötyneet aliskireenihoidosta. Alustavat tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,09 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95 % luottamusväli: 0,97, 1,22, 2-suuntainen p=0,17). Lisäksi haittatapahtumien kuten munuaiskomplikaatiot (4,7 % vs 3,3 %), hyperkalemia (36,9 % vs 27,1 %), hypotensio (18,4 % vs 14,6 %) ja aivohalvaus (2,7 % vs 2,0 %), todettiin olevan yleisimpiä aliskireenillä kuin plasebolla. Ei-fataalien aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Riprazon suotuisista vaikutuksista kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen sydän- ja verisuonitauteihin ja kohde-elinvaurioihin ei tällä hetkellä ole tietoa.

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kakkoissokkoutetussa, plasebo- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-aikaan.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Riprazon käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hypertension hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2–3 %. Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Vakaassa tilassa vähärasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta 76 % ja AUC_{0-tau}-arvoa 67 % hypertensiotilalla. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5–7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47–51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli 34–41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana aineena ulosteiden mukana (78 %). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Tästä metaboliasta vastaava entsyymi on CYP3A4. Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen noin 0,6 % annoksesta voidaan havaita virtsasta. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen nostoon nähden suhteessa enemmän. Yksittäisen annoksen jälkeen annosvälillä 75-600 mg annoksen kaksinkertaistaminen aiheuttaa AUC-arvon ~2,3- ja huippupitoisuuden 2,6-kertaisen kasvun. Vakaassa tilassa ei-lineaarisuus voi korostua enemmän. Lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Yksi mahdollinen mekanismi on transporterien saturaatio imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisessa puhdistumareitissä.

Ominaisuudet potilaissa

Aliskireeni on tehokas kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindeksistä ja etnisestä taustasta.

AUC-arvo on 50 % suurempi vanhemmilla (> 65 vuotta) kuin nuorilla potilailla. Sukupuolella, painolla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta aliskireenin farmakokinetiikkaan.

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Riprazoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Riprazon käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikkaan (C_{max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin. Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisena, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden mittaisessa tutkimuksessa rotilla ja 6 kuukauden mittaisessa siirtogeenisillä hiirillä toteutetussa tutkimuksessa. Karsinogeenisuutta ei havaittu. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Vaikka aliskireenilla on tunnettu ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9–11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*. Tutkimukset käsittivät analyysit *in vitro* bakteeri- ja nisäkässoluissa sekä arvioinnin *in vivo* rotilla.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei tullut esiin näyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli rotilla 1–4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan. Löydökset eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuvaisannoksilla olivat linjassa aliskireenin tunnetun paikallisen ärsytyspotentiaalin ja odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Musta rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PA/Alu/PVC - Al-läpipainopakkaukset:

Pakkaukset sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia.

Pakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 98 (2x49) tai 280 (20x14) tablettia ovat monipakkauksia.

PVC/polyklorotrifluoroetyleni (PCTFE) - Al-läpipainopakkaukset:

Pakkaukset sisältävät 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 tai 280 tablettia.

Pakkaukset, jotka sisältävät 98 (2x49) tai 280 (20x14) tablettia ovat monipakkauksia.

Pakkaukset, jotka sisältävät 56 ja 98 (2x49) tablettia ovat yksittäispakattuja läpipainopakkauksia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. elokuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. elokuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaalean punainen, kaksoiskupera, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”IU” ja toiselle puolelle ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten essentiaalisen hypertension hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun Riprazo-annos on 150 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävään hoitotasapainoon, annos voidaan suurentaa 300 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Verenpainetta alentava teho on selvästi havaittavissa kahden viikon kuluessa (85–90 prosentilla) hoidon aloittamisesta annoksella 150 mg kerran vuorokaudessa.

Riprazoa voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä muiden verenpainelääkkeiden kanssa poikkeuksena yhteiskäyttö angiotensiinikonvertaasi-entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien (ATR-salpaajien) kanssa potilailla, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Eriyispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Riprazoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Riprazon käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät, yli 65-vuotiaat potilaat

Suosittelun aliskireenin aloitusannos iäkkäille potilaille on 150 mg. Suurimmalla osalla iäkkäistä potilaista ei havaita kliinisesti merkitsevää verenpaineen lisäalenemää suurennettaessa annosta 300 mg:aan.

Pediatriset potilaat

Riprazon turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa. Riprazo tulee ottaa kerran vuorokaudessa kevyen aterian kanssa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Greippimehua ei saa nauttia samanaikaisesti Riprazon kanssa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aiempi aliskireenin aiheuttama angioödeema.
- Periytyvä tai idiopaattinen angioödeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Aliskireenin samanaikainen käyttö siklosporiinin ja itrakonatsolin, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin estäjiä, ja muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. kinidiini), kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).
- Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jos ilmenee vaikeaa ja pitkään jatkuvaa ripulia, on Riprazo-hoito lopetettava (ks. kohta 4.8).

Aliskireenia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (New York Heart Association [NYHA] luokitus III-IV).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto

Alttiilla yksilöillä on raportoitu esiintyvän hypotensiota, pyörtymistä, aivahalvauksia, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaisten toiminnassa (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta), erityisesti silloin kun RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä on käytetty yhtäaikaan (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä samanaikaisesti aliskireenia ja angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjää (ACE:n estäjä) tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa (ATR-salpaaja) ei siksi suositella.

Aliskireenin yhteiskäyttö ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Anafylaktiset reaktiot ja angioödeema

Anafylaktisia reaktioita on havaittu aliskireenin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.8). Angioödeemaa tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu aliskireenilla hoidetuilla potilailla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita saaneilla.

Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita. Joissakin tapauksissa oireet olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeemaa ja angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia annosteltiin yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa (ks. kohta 4.8).

Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita yliherkkyysoireille.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut angioödeema, voi olla suurentunut angioödeeman riski aliskireenihoitoa aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Varovaisuutta on siksi noudatettava määrättäessä aliskireeniä potilaille, joilla on ollut angioödeema, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana, etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

Jos anafylaktisia reaktioita tai angioödeemaa ilmenee, Riprazo-hoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tulee saada tarkoituksenmukaista hoitoa ja seuranta tulee jatkaa kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista allergisista reaktioihin mahdollisesti viittaavista merkeistä lääkärille, etenkin, jos heillä ilmenee hengitys- tai nielemisongelmia, tai kasvojen, raajojen, silmien, huulten tai kielen turvotusta. Jos kielen, äänihuulten ja kurkunpään oireita esiintyy, tulee antaa adrenaliinia. Lisäksi tulee huolehtia siitä, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Potilaat, joilla on natrium- ja/tai nestevaje

Jos potilaalla on huomattava neste- ja/tai suolavaje (esim. suuria diureettiannoksia käyttävillä), Riprazo-hoidon aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä oireista hypotensiota. Tämä tila on hoidettava ennen Riprazo-hoidon antamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Riprazoa ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa verenpainetautiä sairastavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniiniarvot naisilla $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ tai $1,70 \text{ mg/dl}$ ja miehillä $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ tai $2,00 \text{ mg/dl}$ ja/tai GFR arvioidaan alle $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), jotka ovat aiemmin saaneet dialyysihoitoa, sairastavat nefroottista oireyhtymää tai renovaskulaarista verenpainetautiä. Riprazoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Aliskireenia, kuten muitakin RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten toimintahäiriöille altistavien tilojen, kuten hypovolemian (johtuen esim. verenhukasta, vaikeasta tai pitkittyneestä ripulista, pitkittyneestä oksentelusta jne.), sydän-, maksa- tai munuaissairauden tai diabetes mellituksen yhteydessä. Aliskireenin käyttö yhdessä ACE:n estäjien tai ATR-salpaajien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka palautuu hoidon keskeyttämisen myötä, on raportoitu riskiryhmään kuuluvilla aliskireenia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Havaittaessa mitä tahansa merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, tulee aliskireenin käyttö lopettaa välittömästi.

Markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka saattaa pahentua yhteiskäytössä muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden kanssa tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Munuaisvaltimon ahtauma

Riprazo-hoidon käytöstä toispuoleista tai molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailta ei ole kontrolloitua kliinistä tietoa. Kuitenkin aliskireenilla, kuten muillakin RAA-järjestelmään vaikuttavilla lääkevalmisteilla, on olemassa suurentunut munuaisten vajaatoiminnan, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, riski hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma. Tämän vuoksi näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoisesto

Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), eikä tätä yhdistelmää suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Voimakkaat P-glykoproteiinin (P-gp) estäjät

Kerta-annoksella tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että terveille vapaaehtoisille annettu siklosporiini (200 mg ja 600 mg) suurensi aliskireenin (75 mg) huippupitoisuutta 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvoa noin 5-kertaiseksi. Lisäys voi olla suurempi korkeammilla aliskireeniannoksilla. Itrakonatsoli (100 mg) suurentaa terveillä vapaaehtoisilla aliskireenin (150 mg) AUC-arvoa 6,5-kertaiseksi ja huippupitoisuutta 5,8-kertaiseksi. Tämän vuoksi aliskireenin ja voimakkaiden P-gp:n estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yhdistelmät, joiden käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.2)

Greippimehu

Greippimehun ja aliskireenin samanaikainen käyttö johti aliskireenin AUC:n ja huippupitoisuuden pienenemiseen. Yhtäaikainen annostelu pienensi aliskireenin AUC:tä 61 % annoksella 150 mg ja 38 % annoksella 300 mg. Tämä pienentyminen johtuu todennäköisesti siitä, että greippimehu estää ruoansulatuskanavassa tapahtuvaa orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin välittämää aliskireenin imeytymistä. Joten hoidon epäonnistumisriskin vuoksi, greippimehua ei tule nauttia samanaikaisesti Riprazon kanssa.

Varovaisuutta vaativat yhdistelmät

P-gp:hen liittyvät yhteisvaikutukset

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) on pääasiallinen aliskireenin intestinaaliseen imeytymiseen ja sappieritykseen vaikuttava järjestelmä. Rifampisiini, joka on P-gp:n indusoija, vähensi tutkimuksissa aliskireenin hyötyosuutta noin 50 %. Muut P-gp:n indusoijat (näikikuisma) voivat pienentää Riprazon hyötyosuutta. Vaikka tätä vaikutusta ei ole tutkittu aliskireenilla, tiedetään, että P-gp kontrolloi monien substraattien sisäänottoa kudoksissa ja että P-gp:n estäjät voivat suurentaa kudos/plasma -pitoisuussuhdetta. P-gp:n estäjät voivat siten nostaa enemmän kudos- kuin plasmatasoja. Yhteisvaikutusten mahdollisuus P-gp-kohdassa riippuu todennäköisesti tämän kuljettajaproteiinin eston tasosta.

Kohtalaiset P-glykoproteiinin estäjät

Ketokonatsolin (200 mg) tai verapamiilin (240 mg) annostelu yhdessä aliskireenin (300 mg) kanssa nosti aliskireenin AUC-arvoa 76 %:lla (ketokonatsoli) tai 97 %:lla (verapamiili). Ketokonatsolin tai verapamiilin yhteydessä havaittujen aliskireenin plasmapitoisuuden muutosten odotetaan vastaavan aliskireeniannoksen kaksinkertaistamista. Enintään 600 mg:n ja suurimpaan suositeltuun terapeuttiseen annokseen nähden kaksinkertaisten aliskireeniannosten on kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella havaittu olevan hyvin siedettyjä. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että aliskireenin ja ketokonatsolin samanaikainen anto lisää aliskireenin imeytymistä ruoansulatuselimistöstä ja vähentää sapen kautta erittymistä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa aliskireenia ketokonatsolin, verapamiilin tai muiden kohtalaisten P-gp:n estäjien (klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, amiodaroni) kanssa.

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet

Samanaikainen käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden, NSAID-lääkkeiden tai lääkkeiden, jotka lisäävät seerumin kaliumpitoisuutta (kuten kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden, hepariinin) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Jos samanaikainen lääkitys yhdessä seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavan lääkkeen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, on sen käytön suhteen noudatettava varovaisuutta. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet)

NSAID-lääkkeet voivat heikentää aliskireenin, kuten muidenkin RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Joillakin potilailla, joilla on huonontunut munuaistoiminta (nestehukasta kärsivät tai iäkkäät potilaat), voi aliskireenin ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö edelleen heikentää munuaistoimintaa ja johtaa mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuvaa. Tämän vuoksi aliskireenin yhteiskäyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa vaatii varovaisuutta, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Furosemiidi

Kun aliskireenia annettiin yhdessä furosemidin kanssa, furosemidin AUC-arvo pieneni 28 % ja huippupitoisuus 49 %. Sen vuoksi furosemidihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan hoidon vaikutuksia, jotta voidaan välttää mahdollinen furosemidin alikäyttö ylimääräisen nestekuorman noidon yhteydessä.

Varfariini

Riprazon vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

Ruoka-aineinteraktiot

Aterioiden (sekä runsas- että vähärasvaisten) on osoitettu vähentävän Riprazon imeytymistä olennaisesti (ks. kohta 4.2).

Yhdistelmät, joihin ei liity yhteisvaikutuksia

Kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa tutkittuja yhdisteitä ovat asenokumaroli, atenololi, selekoksibi, pioglitatsoni, allopurinoli, isosorbidi-5-mononitraatti ja hydroklooritiatsidi. Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

- Aliskireenin samanaikainen anto metformiinin (\downarrow 28 %), amlodipiinin (\uparrow 29 %) tai simetidiinin (\uparrow 19 %) kanssa johti Riprazon huippupitoisuuden (C_{\max}) tai AUC-arvon muuttumiseen 20–30 %. Atorvastatiinin kanssa annettuna Riprazon vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurensivat 50 %. Riprazon samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin, metformiinin eikä amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Näin ollen Riprazon tai näiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa.

- Riprazo voi hieman laskea digoksiinin ja verapamiilin hyötyosuutta.

- *CYP450 -yhteisvaikutukset*

Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A). Aliskireeni ei indusoi CYP3A4-entsyymiä. Siksi aliskireenin ei odoteta vaikuttavan niiden lääkeaineiden systeemiseen altistukseen, joita nämä entsyymit estävät tai indusoivat tai jotka metaboloituvat niiden kautta. Aliskireeni metaboloituu hyvin vähäisessä määrin sytokromi P450-entsyymien kautta. Siksi CYP450-isoentsyymien estosta tai induktiosta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta. CYP3A4:n estäjät vaikuttavat kuitenkin usein myös P-gp:hen. Sen takia lisääntynyttä aliskireenialtistusta voidaan odottaa yhteiskäytössä CYP3A4:n estäjien, jotka estävät myös P-gp:tä, kanssa (ks. muut P-gp:hen liittyvät viittaukset kohdassa 4.5).

- *P-gp:n substraatit tai heikot estäjät*

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu atenololin, digoksiinin, amlodipiinin tai simeidiinin kanssa. Atorvastatiinin (80 mg) kanssa annettuna aliskireenin (300 mg) vakaan tilan AUC-arvo ja huippupitoisuus suurenevät 50 %. Koe-eläimillä P-gp:n on osoitettu olevan pääasiallinen Riprazon hyötyosuutta määräävä tekijä. P-gp:n indusoijat (mäkikuisma, rifampisiini) voivat siten pienentää Riprazon hyötyosuutta.

- *Orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) estäjät*

Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että aliskireeni saattaa olla orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidien substraatti. Täten OATP:n estäjien ja aliskireenin samanaikaisella käytöllä voi olla yhteisvaikutuksia (ks. kohta Greippimehu).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa aliskireenin käytöstä raskaana oleville naisille. Riprazo ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla (ks. kohta 5.3). Muihin suoraan RAA-järjestelmään vaikuttaviin lääkeaineisiin voi liittyä vakavia sikiön epämuodostumia ja vastasyntyneen kuolemia. Kuten muitakaan RAA-järjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä, myös Riprazoa ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana eikä naisilla, jotka suunnittelevat raskautta. Riprazo on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3). RAA-järjestelmään vaikuttavia lääkeaineita määräävien terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava hedelmällisessä iässä oleville naisille tämän lääkeaineen mahdollisista riskeistä raskauden aikana. Jos raskaus todetaan hoidon aikana, Riprazo-noito tulee lopettaa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö aliskireeni äidinmaitoon. Riprazo erittyi imettävien rottien maitoon. Tämän takia käyttöä imettäville äideille ei suositella.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevaa kliinistä tutkimustietoa ei ole olemassa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Riprazolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin pidettävä mielessä, että huimausta tai väsymystä voi esiintyä toisinaan Riprazo-hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Riprazon turvallisuutta on arvioitu yli 7 800 potilaalla, joista yli 2 300 sai hoitoa yli kuuden kuukauden ajan ja yli 1 200 yli vuoden ajan. Haittavaikutusten ilmaantuvuuden ei havaittu liittyvän sukupuoleen, ikään, painoindeksiin, rotuun eikä etniseen taustaan. Vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat anafylaktiset reaktiot ja angioödeema, joita on raportoitu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen frekvenssillä ”harvinainen” (esiintyvät harvemmin kuin kerran 1 000 potilasta kohden). Yleisin haittavaikutus on ripuli.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko:

Haittavaikutukset (taulukko 1) on lueteltu yleisyyden mukaan, yleisin vaikutus ensin, seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1

Immuunijärjestelmä	
Harvinainen:	anafylaktiset reaktiot, yliherkkyysoireet
Hermosto	
Yleinen:	heittehuimaus
Sydän	
Melko harvinainen:	palpitaatiot
Verisuonisto	
Melko harvinainen:	hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	yskä
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	ripuli
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen:	vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja suun limakalvon reaktiot, ihottuma, kutina, nokkosihottuma
Harvinainen:	angioödeema, eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	nivelkipu
Munuaiset ja virtsatie	
Melko harvinainen:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	perifeerinen ödeema
Tutkimukset	
Yleinen:	hyperkalemia
Melko harvinainen:	maksaentsyymipitoisuuksien nousu
Harvinainen:	hemoglobiinipitoisuuden lasku, hematokriitin lasku, veren kreatiniinipitoisuuden nousu

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaukset

Aliskireenihoiton aikana on ilmennyt yliherkkyysoireita mukaan lukien anafylaktisia reaktioita ja angioödemaa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa angioödemaa ja yliherkkyysoireita ilmeni harvoin aliskireenihoiton aikana ja ilmaantuvuus oli verrattavissa plaseboon ja vertailuvalmisteeseen.

Angioödeematapauksia tai angioödeemaan viittaavia oireita (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Monella näistä potilaista oli aiemmin ollut angioödeema tai angioödeemaan viittaavia oireita, jotka joissakin tapauksissa olivat seurausta muiden sellaisten lääkkeiden käytöstä, jotka saattavat aiheuttaa angioödeemaa, mukaan lukien RAA-järjestelmää estävät lääkkeet (ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu angioödeematapauksia sekä angioödeeman kaltaisia reaktioita, kun aliskireenia on käytetty yhdessä ACE:n estäjien ja/tai ATR-salpaajien kanssa.

Yliherkkyysoireita (anafylaktiset reaktiot mukaan lukien) on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Minkä tahansa yliherkkyysoireen/angioödeemaan viittaavan oireen ilmetessä (erityisesti hengitysoireita tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, kasvojen, raajojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus) potilaiden tulee keskeyttää hoito ja ottaa yhteys lääkäriin (ks. kohta 4.4).

Nivelkipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Joissakin tapauksissa se ilmenee osana yliherkkyysoireita.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on riskipotilailla raportoitu munuaistoiminnan heikkenemistä ja tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4).

Laboratoriokokeet

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa Riprazo-hoitoon liittyi melko harvinaisissa tapauksissa tavanomaisten laboratoriokokeiden tulosten kliinisesti merkittäviä muutoksia. Verenpainetautiin sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Riprazo ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kokonaiskolesteroliarvoihin, HDL-kolesteroliarvoihin, triglyseridien paastoarvoihin, glukoosin tai virtsahapon paastoarvoihin.

Hemoglobiini ja hematokriitti: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvoissa havaittiin vähäistä pienenemistä (hemoglobiiniarvot pienenevät keskimäärin noin 0,05 mmol/l ja hematokriittiarvot 0,16 tilavuusprosenttia). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa anemian vuoksi. Tällainen vaikutus on havaittu myös muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden, kuten ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien, käytön yhteydessä.

Seerumin kaliumpitoisuus: Seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista on havaittu aliskireenin käytön yhteydessä, ja yhtäaikaan käyttö muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tai NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa pahentaa tätä. Jos yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, säännöllinen munuaistoiminnan määrittäminen, mukaan lukien seerumin elektrolyytit, on suositeltavaa yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Aliskireenin käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eikä sitä suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksesta ihmisillä on vain vähän tietoa. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona, joka liittyy aliskireenin verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

Hoito

Jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

Hemodialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla potilailla suoritetussa tutkimuksessa aliskireenin dialyysipuhdistuma oli alhainen (< 2 % oraalista puhdistumasta). Näin ollen dialyysihoito ei ole asianmukainen toimenpide aliskireeniyliannoksen hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; reniininestäjät, ATC-koodi: C09XA02

Aliskireeni on suun kautta otettuna aktiivinen, ei-peptidinen, voimakas ja selektiivinen ihmisen reniinin suora estäjä.

Aliskireeni estää RAA-järjestelmää sen aktivaatiokohdassa reniiniensyymiä estämällä ja estää siten angiotensinogeenin muuntumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n pitoisuuksia. Kun muut RAA-järjestelmää estävät lääkeaineet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat) aiheuttavat kompensoivan plasman reniiniaktiivisuuden (plasma renin activity, PRA) lisääntymisen, aliskireenihoito vähentää sitä verenpainetautia sairastavilla noin 50–80 prosentilla. Samankaltaista vähenemistä havaittiin, kun aliskireeni yhdistettiin muihin verenpainelääkkeisiin. Plasman reniiniaktiivisuuteen vaikuttavien erojen kliinisiä seuraamuksia ei tällä hetkellä tunneta.

Hypertensio

Riprazon antaminen hypertensivisille potilaille kerran vuorokaudessa annoksina 150 mg ja 300 mg sai aikaan sekä systolisen että diastolisen verenpaineen annosriippuvaisen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan (lääkityksen hyödyt säilyivät varhaiseen aamuun), jolloin diastolisen vasteen huippupitoisuuden ja alimman pitoisuuden välinen suhde oli 300 mg:n annoksella enintään 98 %. 85–90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin 2 viikon kuluttua. Verenpainetta alentava teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ja oli iästä, sukupuolesta, painoindeksistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Riprazoa on tutkittu 1 864:llä iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla ja 426:llä iältään 75-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla.

Riprazolla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentava vaikutus, joka on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin, myös ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin. Diureetteihin (hydroklooritiatsidiin) verrattuna Riprazon 300 mg:n annos alensi systolista/diastolista verenpainetta 17,0/12,3 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14,4/10,5 mmHg 12 viikon mittaisen 25 mg annoksella toteutetun hydroklooritiatsidiinihoidon jälkeen.

Tutkimuksia yhdistelmähoidolla on tehty Riprazonin ja diureetti hydroklooritiatsidin, kalsiumkanavasalpaaja amlodipiinin ja beetasalpaaja atenololin kanssa. Nämä yhdistelmät olivat hyvin siedettyjä. Riprazo yhdistettynä hydroklooritiatsidiin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen. Potilaat, jotka eivät saaneet riittävää vastetta kalsiumkanavan salpaaja amlodipiinin 5 mg:n annoksille, Riprazon 150 mg:n annoksen lisääminen hoitoon aiheutti samankaltaisen verenpainetta alentavan vaikutuksen kuin amlodipiiniannoksen suurentaminen 10 mg:aan, mutta turvotuksen esiintyvyys oli vähäisempää (yhdistelmällä 150 mg aliskireenia/5 mg amlodipiinia 2,1 % verrattuna 10 mg:n amlodipiiniannosten 11,2 %:iin).

Aliskireenipohjaisen hoidon tehon ja turvallisuuden samanvertaisuutta (non-inferiority) verrattiin ramipriilipohjaiseen hoitoon 9 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 901 ikääntynyttä (≥ 65 -vuotiasta), essentiaalista systolista hypertensiota sairastavaa potilasta. 36 viikon ajan potilaat saivat päivittäin joko aliskireeniä 150 mg tai 300 mg tai ramipriiliä 5 mg tai 10 mg. Lääkitykseen oli mahdollista lisätä hydroklooritiatsidi (12,5 mg tai 25 mg) viikolla 12 ja amlodipiini (5 mg tai 10 mg) viikolla 22. Ensimmäisten 12 viikon aikana aliskireenimonoterapia alensi systolista verenpainetta 14,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,1 mmHg. Ramipriili puolestaan alensi systolista verenpainetta 11,6 mmHg ja diastolista 3,6 mmHg. Näin ollen aliskireenin teho oli vähintään verrattavissa valittujen ramipriiliannosten tehoon. Sekä systolisen että diastolisen muutokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Siedettävyyttä oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä, mutta yskää esiintyi useammin ramipriiliä (14,2 %) kuin aliskireeniä (4,4 %) saaneilla potilailla. Yleisin aliskireeniryhmässä esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (6,6 % vs 5,0 % ramipriiliryhmässä).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 754 hypertensiivistä vanhusta (≥ 65 -vuotiasta) ja joista 30 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiasta, aliskireeni annoksilla 75 mg, 150 mg ja 300 mg saavutettiin tilastollisesti merkittävä verenpaineen lasku (systolisen ja diastolisen) lumelääkkeeseen verrattuna. 300 mg aliskireeni-annoksella ei havaittu suurempaa vaikutusta verenpaineeseen kuin 150 mg aliskireeni-annoksella. Kaikki kolme annosta olivat hyvin siedettyjä kaikenikäisillä vanhuksilla.

Ylipainoisille verenpainetautipotilaille, jotka eivät saaneet riittävää vastetta 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksille, Riprazo 300 mg -lisälääkitys sai aikaan verenpaineen alenemisen entisestään, joka oli verrattavissa 300 mg:n irbesartaani- tai 10 mg:n amlodipiinilisälääkitykseen.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta. Komplisoitumatonta verenpainetautia sairastavilla pelkkää Riprazo-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi liiallista hypotensiota melko harvoin (0,1 %). Hypotensio oli myös melko harvinaista (< 1 %) yhdistelmähoidossa muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta rebound-ilmioista verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä.

36 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 820 iskeemisestä vasemman kammion systolista toimintahäiriöstä kärsivää potilasta, aliskireeni peruslääkityksen lisänä ei vaikuttanut lumelääkkeeseen verrattuna suotuisasti vasemman kammion uudelleen muotoutumiseen, jota arvioitiin vasemman kammion tilavuuden perusteella.

Kardiovaskulaarikuolemien, sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalajaksojen, uusiutuneiden sydänkohtausten, aivohalvausten ja elvytyksestä huolimatta tapahtuneiden äkkikuolemien yhteenlaskettu määrä oli aliskireeniryhmässä samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kuitenkin potilailla, jotka saivat aliskireeniä, esiintyi merkitsevästi enemmän hyperkaleemiaa, hypotensiota ja munuaisten toimintahäiriöitä lumelääkeryhmään verrattuna.

Aliskireenin kardiovaskulaari- ja/tai munuaishyötyjä arvioitiin kakkoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 8 606 tyyppin 2 diabetestä ja kroonista munuaissairautta (todettu protenuria ja/tai GFR < 60 ml/min/1,73 m²), sairastavaa potilasta. Osalla potilaista oli sydän- ja verisuonisairaus. Suurimmalla osalla potilaista verenpaine oli hyvin hallinnassa lähtötasossa. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli sydän- ja verisuoni- sekä munuaiskomplikaatiot.

Tutkimuksessa verrattiin standardihoitoon lisättyä 300 mg aliskireeniannosta plaseboon. Standardihoito oli joko angiotensiinikonvertaasi-entsyymin estäjä tai angiotensiini II reseptorin salpaaja. Tutkimus keskeytettiin, koska potilaat eivät todennäköisesti hyötyneet aliskireenihoidosta. Alustavat tutkimustulokset osoittivat ensisijaisen päätetapahtuman 1,09 riskisuhteen (hazard ratio) plasebon hyväksi (95 % luottamusväli: 0,97, 1,22, 2-suuntainen p=0,17). Lisäksi haittatapahtumien kuten munuaiskomplikaatiot (4,7 % vs 3,3 %), hyperkalemia (36,9 % vs 27,1 %), hypotensio (18,4 % vs 14,6 %) ja aivohalvaus (2,7 % vs 2,0 %), todettiin olevan yleisimpiä aliskireenillä kuin plasebolla. Ei-fataalien aivohalvausten määrä oli suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Riprazon suotuisista vaikutuksista kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen sydän- ja verisuonitauteihin ja kohde-elinvaurioihin ei tällä hetkellä ole tietoa.

Sydämen elektrofysiologia

Satunnaistetussa, kakkoissokkoutetussa, plasebo- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin standardi- ja Holter-elektrokardiografiaa, ei raportoitu vaikutusta QT-aikaan.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Riprazon käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hypertension hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua. Aliskireenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 2–3 %. Runsasrasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 70 %. Vakaassa tilassa vähärasvaiset ateriat pienentävät huippupitoisuutta 76 % ja AUC_{0-tau}-arvoa 67 % hypertensiotilailta. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 5–7 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksi kertaa suurempia kuin aloitusannoksella.

Jakautuminen

Kun valmistetta annetaan laskimoon, vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 135 litraa, mikä viittaa siihen, että aliskireeni jakautuu laajasti suonten ulkopuoliseen tilaan. Aliskireeni sitoutuu plasman proteiineihin kohtalaisesti (47–51 %) ja pitoisuudesta riippumattomasti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia (vaihteluväli 34–41 tuntia). Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana aineena ulosteiden mukana (78 %). Noin 1,4 % suun kautta otetusta kokonaisannoksesta metaboloituu. Tästä metaboliasta vastaava entsyymi on CYP3A4. Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen noin 0,6 % annoksesta voidaan havaita virtsasta. Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma on noin 9 l/h.

Lineaarisuus

Aliskireenialtistus kasvoi annoksen nostoon nähden suhteessa enemmän. Yksittäisen annoksen jälkeen annosvälillä 75-600 mg annoksen kaksinkertaistaminen aiheuttaa AUC-arvon ~2,3- ja huippupitoisuuden 2,6-kertaisen kasvun. Vakaassa tilassa ei-lineaarisuus voi korostua enemmän. Lineaarisuuspoikkeaman aiheuttavia mekanismeja ei ole tunnistettu. Yksi mahdollinen mekanismi on transporterien saturaatio imeytymiskohdassa tai hepatobiliaarisessa puhdistumareitissä.

Ominaisuudet potilaissa

Aliskireeni on tehokas kerran vuorokaudessa otettava verenpainelääke aikuispotilaille riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä, painoindeksistä ja etnisestä taustasta.

AUC-arvo on 50 % suurempi vanhemmilla (> 65 vuotta) kuin nuorilla potilailla. Sukupuolella, painolla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta aliskireenin farmakokinetiikkaan.

Aliskireenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Aliskireenin suhteellinen AUC ja huippupitoisuus vaihtelivat vakaassa tilassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 0,8-kertaisesta kaksinkertaiseen terveisiin potilaisiin nähden kerta-annoksen antamisen jälkeen. Havaitut vaikutukset eivät kuitenkaan korreloineet munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Riprazoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Riprazon käyttö yhdessä ATR-salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

Aliskireenin farmakokinetiikkaa arvioitiin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Tällöin 300 mg:n kerta-annokseen aliskireenia liittyi vain hyvin vähäisiä muutoksia aliskireenin farmakokinetiikassa (C_{max} muuttui vähemmän kuin 1,2-kertaisesti, AUC suureni enintään 1,6-kertaiseksi) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin henkilöihin. Hemodialyysihoidon ajankohta ei merkittävästi muuttanut aliskireenin farmakokinetiikkaa ESRD-potilailla. Jos aliskireenin antoa hemodialyysihoitoa saaville ESRD-potilaille pidetään tarpeellisena, niin annosmuutoksiin ei ole tarvetta. Aliskireenin käyttöä ei kuitenkaan suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi aliskireenin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Sen vuoksi lievää tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aliskireenihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden mittaisessa tutkimuksessa rotilla ja 6 kuukauden mittaisessa siirtogeenisillä hiirillä toteutetussa tutkimuksessa. Karsinogeenisuutta ei havaittu. Rotilla todettiin annoksella 1 500 mg/kg/vrk yksi koolonadenooma ja yksi umpisuolen adenokarsinooma, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Vaikka aliskireenilla on tunnettu ärsytystä mahdollisesti aiheuttava vaikutus, ihmisellä annoksella 300 mg terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettujen turvallisuusmarginaalien katsottiin olevan asianmukaiset, kun ne olivat 9–11-kertaisia ulosteiden pitoisuuksien perusteella ja 6-kertaisia limakalvojen pitoisuuksien perusteella verrattuna annoksella 250 mg/kg/vrk rotilla tehtyyn karsinogeenisuustutkimukseen.

Aliskireenilla ei havaittu mutageenisuustutkimuksissa mutageenisuutta *in vitro* eikä *in vivo*. Tutkimukset käsittivät analyysit *in vitro* bakteeri- ja nisäkässoluissa sekä arvioinnin *in vivo* rotilla.

Aliskireenin lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa ei tullut esiin näyttöä alkioon ja sikiöön kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta, kun käytetyt annokset olivat enintään 600 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, syntymää edeltävään kehitykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei havaittu rotilla, kun käytetyt annokset olivat enintään 250 mg/kg/vrk. Rotille ja kaniineille annetuilla annoksilla systeeminen altistus oli rotilla 1–4 kertaa suurempi ja kaniineilla 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (300 mg).

Turvallisuusfarmakologiatutkimuksissa ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia keskushermoston, hengityselimistön tai verenkiertoelimistön toimintaan. Löydökset eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuvaisannoksilla olivat linjassa aliskireenin tunnetun paikallisen ärsytyspotentiaalin ja odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Musta rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PA/Alu/PVC - Al-läpipainopakkaukset:

Pakkaukset sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia.

Pakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) tai 280 (20x14) tablettia ovat monipakkauksia.

PVC/polyklorotrifluoroetyleeni (PCTFE) - Al-läpipainopakkaukset:

Pakkaukset sisältävät 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 tai 280 tablettia.

Pakkaukset, jotka sisältävät 98 (2x49) tai 280 (20x14) tablettia ovat monipakkauksia.

Pakkaukset, jotka sisältävät 56 ja 98 (2x49) tablettia ovat yksittäispakattuja läpipainopakkauksia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/409/011-020

EU/1/07/409/031-040

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. elokuuta 2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. elokuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntiluvan moduulissa 1.8.1 kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen valmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on tehtävä lääketurvasuunnitelmassa kuvatuista lääketurvatoimista siten kuin ne on esitetty myyntiluvan moduulin 1.8.2 riskinhallintasuunnitelmassa sekä kaikissa ihmislääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymissä RMP:n myöhemmissä päivityksissä.

CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa 1 kuukauden kuluessa Komission myyntiluvan uudistamista koskevasta päätöksestä. RMP:n tulee sisältää seuraavat yksityiskohdat:

- aikarajat APOLLO-tutkimuksen tulosten toimittamiseksi.
- tutkimuksen kuvaus ja aikataulut uudelle, APOLLO-tutkimuksen korvaavalle tutkimukselle, jonka tarkoituksena on selvittää lääkkeen tehoa ja turvallisuutta iäkkäillä potilailla, ja jonka etukäteen määriteltynä päätepisteisiin kuuluu maha-suolikanavan syöpä.
- aikataulut ALTTITUDE-tutkimuksessa todettujen, kolorektaalista hyperplasiaa koskevien tapahtumien lisätietojen jättämiselle.
- sitoutuminen toimittamaan iskeemistä koliittia koskevan epidemiologisen tutkimuksen loppuraportti.
- uuden, kolorektaalisesta hyperplasiasta ilmaantuvuutta aliskireenihoitoa saaneilla potilailla koskevan havainnointitutkimuksen kuvaus ja aikataulut.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskinminimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskien minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta.
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.

PSUR:t

Lääkevalmisteen PSUR-syklin tulee noudattaa vuosittaista sykliä, kunnes CHMP sopii toisin.

- **LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Ei sovelleta.

- **VELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ**

Myyntiluvan haltijan tulee mainittuun määräaikaan menessä toteuttaa seuraavat toimenpiteet:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan toimittaa lopulliset tulokset ja loppuraportin ALTITUDE-tutkimuksen aktiivihoitovaiheesta heti niiden valmistuttua.	31. heinäkuuta 2012
<p>Myyntiluvan haltija toimittaa päivitetyn riskinhallintasuunnitelman (RMP), joka riittävästi kuvaa kaikkia turvallisuuslöydöksiä ja kaikkia riskien havaitsemiseksi, määrittelemiseksi, ehkäisemiseksi tai minimoimiseksi tarkoitettuja lääketurvatoimia ja interventioita, kuukauden kuluessa Komission myyntiluvan uudistamista koskevasta päätöksestä (EMA/H/C/853/R/068).</p> <p>RMP:n tulee sisältää seuraavat yksityiskohtat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aikarajat APOLLO-tutkimuksen tulosten toimittamiseksi. - tutkimuksen kuvaus ja aikataulut uudelle, APOLLO-tutkimuksen korvaavalle tutkimukselle, jonka tarkoituksena on selvittää lääkkeen tehoa ja turvallisuutta iäkkäillä potilailla, ja jonka etukäteen määriteltäviin päätepisteisiin kuuluu maha-suolikanavan syöpä. - aikataulut ALTITUDE-tutkimuksessa todettujen, kolorektaalista hyperplasiaa koskevien tapahtumien lisätietojen jäätymiselle. - sitoutuminen toimimittaan iskeemistä koliittia koskevan epidemiologisen tutkimuksen loppuraportti. - uuden, kolorektaalisesta hyperplasian ilmaantuvuutta aliskireenihoitoa saaneilla potilailla koskevan havainnointitutkimuksen kuvaus ja aikataulut. 	kuukauden kuluessa komission myyntiluvan uudistamista koskevasta päätöksestä

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNAT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAKKAUS PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Riprazo 150 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAKKAUS PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/409/021	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/409/022	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/409/023	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/409/024	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/409/025	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/409/026	56 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/07/409/027	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/409/028	98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Riprazo 150 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS
LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
28 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kolmesta 28 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdesta 49 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOITTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Riprazo 150 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

84 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kolmesta 28 tabletin pakkauksesta.
98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta.
280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Riprazo 150 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdesta 49 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/409/029	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49) (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/07/409/030	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Riprazo 150 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta.
98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/409/029	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49) (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/07/409/030	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Riprazo 150 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAKKAUS PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Riprazo 300 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAKKAUS PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄÄ
YKSIKKÖPAKKAUSTA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/409/031	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/409/032	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/409/033	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/409/034	50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/409/035	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/409/036	56 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/07/409/037	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/409/038	98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Riprazo 300 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS
LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
28 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kolmesta 28 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
30 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kolmesta 30 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdesta 49 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Piprazo 300 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PA/ALU/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

84 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kolmesta 28 tabletin pakkauksesta.
90 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kolmesta 30 tabletin pakkauksesta.
98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta.
280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Piprazo 300 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
49 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdesta 49 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/409/039	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49) (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/07/409/040	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Riprazo 300 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PCTFE/PVC-LÄPIPAINOPAKKAUKSIA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN
ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riprazo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aliskireeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

280 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta.
98 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus, joka koostuu kahdesta 49 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/409/039	98 kalvopäällysteistä tablettia (2x49) (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/07/409/040	280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Riprazo 300 mg

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Riprazo 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen Aliskireeni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Riprazo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Riprazoa
3. Miten Riprazoa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Riprazon säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Riprazo on ja mihin sitä käytetään

Riprazo-tabletit sisältävät vaikuttavana aineenaan aliskireeniksi kutsuttua ainetta. Aliskireeni kuuluu reniinestäjiksi kutsuttuun lääkeryhmään. Riprazo auttaa alentamaan aikuispotilaiden korkeaa verenpainetta. Reniinestäjät vähentävät elimistön tuottaman angiotensiini II:n määrää. Angiotensiini II aiheuttaa verisuonten supistumista, mikä nostaa verenpainetta. Angiotensiini II:n määrän väheneminen saa verisuonet laajenemaan, jolloin verenpaine alenee.

Korkea verenpaine lisää sydämen ja valtimoiden kuormitusta. Jos kuormitus jatkuu pitkään, se voi vaurioittaa aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonia, mikä saattaa johtaa aivohalvaukseen, sydämen vajaatoimintaan, sydänkohtaukseen tai munuaisten toiminnan häiriintymiseen. Verenpaineen alentaminen normaalkiksi vähentää näiden häiriöiden kehittymisen riskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Riprazoa

Älä otta Riprazoa

- jos olet allerginen aliskireenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos olet kokenut jonkin seuraavista angioödeeman muodoista (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus):
 - angioödeema otettuasi aliskireenia.
 - perinnöllinen angioödeema.
 - tuntemattomasta syystä johtuva angioödeema.
- kuuden viimeisen raskauskuukauden tai imetyksen aikana, ks. kohta Raskaus ja imetys.
- jos käytät siklosporiinia (lääke, jota käytetään hylkimisen estoon elinsiirron yhteydessä tai muihin tiloihin, esim. nivelreuman tai atooppisen ihotulehduksen hoitoon), itrakonatsolia (lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon) tai kinidiiniä (lääke, jota käytetään korjaamaan sydämen rytmiä).

- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II -reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Riprazoa:

- jos käytät diureetteja (nesteenoistolääkkeiksi kutsuttuja lääkkeitä, jotka lisäävät virtsaneritystä).
- jos käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II -reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkärisi arvioi huolellisesti sopiiko Riprazo sinulle, ja saattaa seurata hoitoasi tarkasti.
- jos olet jo kokenut angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus). Jos näin käy, lopeta Riprazo-valmisteen käyttö ja ota yhteys lääkäriin.
- jos sinulla on munuaisvaltimon ahtauma (toiseen tai molempiin munuaisiin vievien verisuonten kaventumat).
- jos sinulla on vaikea sydämen vajaatoiminta (sydänsairaus, jossa sydän ei pysty pumppaamaan riittävästi verta elimistöön).

Lapset ja nuoret

Riprazon käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon ei suositella.

Läkkäät potilaat

Suurimmalla osalla 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista 300 mg:n Riprazo-annos ei osoita lisähyötyä verenpaineen laskussa verrattuna 150 mg:n annokseen.

Muut lääkevalmisteet ja Riprazo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Älä ota Riprazoa, jos käytät siklosporiinia (elinsiirtojen yhteydessä hylkimisreaktion estoon tai muiden sairaustilojen, kuten nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoidossa käytettävä lääke), itrakonatsolia (sieni-infektioiden hoitoon käytettävä lääke) tai kinidiiniä (sydämen rytmihäiriöiden korjaamiseksi käytettävä lääke).

Lääkärisi voi joutua muuttamaan annostustasi ja/tai ottaa käyttöön muita varotoimia, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- lääkkeitä, jotka lisäävät kaliumin määrää veressäsi, kuten kaliumia säästävät diureetit ja kaliumlisä.
- furosemidia, joka on diureetteihin eli nesteenoistolääkkeisiin kuuluva lääke ja jota käytetään lisäämään virtsaneritystä.
- jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II -reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- ketokonatsolia, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon.
- verapamiilia, jota käytetään alentamaan verenpainetta, korjaamaan sydämen rytmia tai angina pectoriksen eli rasisurintakivun hoitoon.
- tietyn tyyppiset kipulääkkeet, ns. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet).

Riprazo ruuan ja juoman kanssa

Sinun tulee ottaa tämä lääke kevyen aterian kanssa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota tätä lääkettä greippimehun kanssa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana tai jos imetät (ks. kohta ”Älä ota Riprazoa”). Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos tulet raskaaksi tämän lääkehoidon aikana, lopeta heti tämän lääkkeen käyttö ja ota yhteys lääkäriin.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta, mikä voi vaikuttaa keskittymiskykyysi. Sinun on varmistettava ennen ajoneuvon ajamista, koneiden käyttämistä tai muuhun keskittymistä vaativaan tehtävään ryhtymistä, miten elimistösi reagoi tämän lääkkeen vaikutuksiin.

3. Miten Riprazoa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Korkeaa verenpainetta sairastavat eivät usein havaitse mitään siihen viittaavia merkkejä. Monet tuntevat vointinsa aivan normaaliksi. On hyvin tärkeää ottaa tätä lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt, jotta siitä saadaan paras hoitotulos ja haittavaikutusten riski pienenee. Käy lääkärisi vastaanotolla sovitusti, vaikka tuntisitkin vointiasi hyväksi.

Tavanomainen aloitusannos on yksi 150 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus ilmenee kahden viikon kuluessa lääkehoidon aloittamisesta.

Lääkäri saattaa määrätä suuremman annostuksen, 300 mg:n tabletin kerran vuorokaudessa, sen mukaan, miten hyvin hoito tehoaa. Lääkäri saattaa määrätä Riprazoa yhdessä muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettyjen lääkkeiden kanssa.

Lääkkeenottotapa

Tabletit suositellaan otettavaksi pienen vesimäärän kanssa. Sinun tulee ottaa tämä lääke kevyen aterian kanssa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota tätä lääkettä greippimehun kanssa.

Jos otat enemmän Riprazoa kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut varingossa liian monta Riprazo-tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohtat ottaa Riprazoa

Jos unohtat ottaa Riprazo-annoksen, ota se heti lääkityksen muistaessasi ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, ota ainoastaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia:

Muutamit potilaat ovat kokeneet seuraavia vakavia haittavaikutuksia (*näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta*). **Ota heti yhteys lääkäriin, jos koet jotain seuraavista oireista:** Vakavat allergiset reaktiot, joiden oireita voivat olla ihottumat, kutina; kasvojen, huulten tai kielen turvotus; hengitysvaikeudet, huimaus.

Mahdolliset haittavaikutukset:

Yleiset (*näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä*): Ripuli, nivelkipu, kohonnut kaliumpitoisuus veressä, heitehuimaus.

Melko harvinaiset (*näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta*): Ihottuma (tämä voi myös olla merkki allergisesta reaktiosta tai angioödeemasta, ks. kohta ”Harvinaiset” alla), munuaisvaivat mukaan lukien äkillinen munuaisten vajaatoiminta (huomattavasti vähentynyt virtsan määrä), turvotus käsissä, nilkoissa tai jaloissa (perifeerinen ödeema), vaikeat ihoreaktiot (toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja/tai suun limakalvon reaktiot - ihon punaisuus, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutuminen, kuume), matala verenpaine, sydämentykytykset yskä, kutina, kutiava ihottuma (urtikaria), maksaentsyymiarvojen nousu.

Harvinaiset (*näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta*): Vakavat allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot), allergiset reaktiot (yliherkkyys) ja angioödeema (tähän liittyviä oireita voivat olla hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma tai kasvojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus), veren kreatiniinipitoisuuden nousu, ihon punoitus (eryteema).

Ota yhteys lääkäriin, jos jokin edellä mainituista haittavaikutuksista on vaikea. Saatat joutua keskeyttämään Riprazo-hoidon.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Riprazon säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Riprazo sisältää

- Vaikuttava aine on 150 mg aliskireenia (hemifumaraattina).
- Muut aineet ovat krospovidoni, hypromelloosi, magnesiumstearaatti, makrogoli, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, titaanidioksidi (E 171), musta rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoot

Riprazo 150 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaalean vaaleanpunainen, kaksoiskupera, pyöreä tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”IL” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Riprazo-pakkaukset sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia. Pakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 98 (2x49) tai 280 (20x14) ovat monipakkauksia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassanne.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muu tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Riprazo 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen Aliskireeni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Riprazo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Riprazoa
3. Miten Riprazoa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Riprazon säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Riprazo on ja mihin sitä käytetään

Riprazo-tabletit sisältävät vaikuttavana aineenaan aliskireeniksi kutsuttua ainetta. Aliskireeni kuuluu reniinestäjiksi kutsuttuun lääkeryhmään. Riprazo auttaa alentamaan aikuispotilaiden korkeaa verenpainetta. Reniinestäjät vähentävät elimistön tuottaman angiotensiini II:n määrää. Angiotensiini II aiheuttaa verisuonten supistumista, mikä nostaa verenpainetta. Angiotensiini II:n määrän väheneminen saa verisuonet laajenemaan, jolloin verenpaine alenee.

Korkea verenpaine lisää sydämen ja valtimoiden kuormitusta. Jos kuormitus jatkuu pitkään, se voi vaurioittaa aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonia, mikä saattaa johtaa aivohalvaukseen, sydämen vajaatoimintaan, sydänkohtaukseen tai munuaisten toiminnan häiriintymiseen. Verenpaineen alentaminen normaalksi vähentää näiden häiriöiden kehittymisen riskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Riprazoa

Älä otta Riprazoa

- jos olet allerginen aliskireenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos olet kokenut jonkin seuraavista angioödeeman muodoista (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus):
 - angioödeema otettuasi aliskireenia.
 - perinnöllinen angioödeema.
 - tuntemattomasta syystä johtuva angioödeema.
- kuuden viimeisen raskauskuukauden tai imetyksen aikana, ks. kohta Raskaus ja imetys.

- jos käytät siklosporiinia (lääke, jota käytetään hylkimisen estoon elinsiirron yhteydessä tai muihin tiloihin, esim. nivelreuman tai atooppisen ihotulehduksen hoitoon), itrakonatsolia (lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon) tai kinidiiniä (lääke, jota käytetään korjaamaan sydämen rytmiä).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II - reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Riprazoa:

- jos käytät diureetteja (nesteenoistolääkkeiksi kutsuttuja lääkkeitä, jotka lisäävät virtsaneritystä).
- jos käytät jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II -reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkärisi arvioi huolellisesti sopiiko Riprazo sinulle, ja saattaa seurata hoitoasi tarkasti.
- jos olet jo kokenut angioödeeman (hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, käsien ja jalkojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus). Jos näin käy, lopeta Riprazo-valmisteiden käyttö ja ota yhteys lääkäriin.
- jos sinulla on munuaisvaltimon ahtauma (toiseen tai molempiin munuaisiin vievien verisuonten kaventumat).
- jos sinulla on vaikea sydämen vajaatoiminta (sydänsairaus, jossa sydän ei pysty pumppaamaan riittävästi verta elimistöön).

Lapset ja nuoret

Riprazon käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon ei suositella.

Ikäkkäät potilaat

Suurimmalla osalla 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista 300 mg:n Riprazo-annos ei osoita lisähyötyä verenpaineen laskussa verrattuna 150 mg:n annokseen.

Muut lääkevalmisteet ja Riprazo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Älä ota Riprazoa, jos käytät siklosporiinia (elinsiirtojen yhteydessä hylkimisreaktion estoon tai muiden sairauksien, kuten nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoidossa käytettävä lääke), itrakonatsolia (sieni-infektioiden hoitoon käytettävä lääke) tai kinidiiniä (sydämen rytmihäiriöiden korjaamiseen käytettävä lääke).

Lääkärisi voi joutua muuttamaan annostustasi ja/tai ottaa käyttöön muita varotoimia, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- lääkkeitä, jotka lisäävät kaliumin määrää veressäsi, kuten kaliumia säästävät diureetit ja kaliumlisä.
- furosemidia, joka on diureetteihin eli nesteenoistolääkkeisiin kuuluva lääke ja jota käytetään lisäämään virtsaneritystä.

- jotakin seuraaviin luokkiin kuuluvista korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetuista lääkkeistä:
 - ”angiotensiinikonvertaasientsyymiin estäjä” kuten enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne, tai
 - ”angiotensiini II -reseptorin salpaaja” kuten valsartaani, telmisartaani, ibersartaani jne.
- ketokonatsolia, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon.
- verapamiilia, jota käytetään alentamaan verenpainetta, korjaamaan sydämen rytmia tai angina pectoriksen eli rasisurintakivun hoitoon.
- tietyn tyyppiset kipulääkkeet, ns. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet).

Riprazo ruuan ja juoman kanssa

Sinun tulee ottaa tämä lääke kevyen aterian kanssa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota tätä lääkettä greippimehun kanssa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana tai jos imetät (ks. kohta ”Älä ota Riprazoa”). Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos tulet raskaaksi tämän lääkehoidon aikana, lopeta heti tämän lääkkeen käyttö ja ota yhteys lääkäriin.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta, mikä voi vaikuttaa keskittymiskykyysi. Sinun on varmistettava ennen ajoneuvon ajamista, koneiden käyttämistä tai muuhun keskittymistä vaativaan tehtävään ryhtymistä, miten elimistösi reagoi tämän lääkkeen vaikutuksiin.

3. Miten Riprazoa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Korkeaa verenpainetta sairastavat eivät usein havaitse mitään siihen viittaavia merkkejä. Monet tuntevat vointinsa aivan normaaliksi. On hyvin tärkeää ottaa tätä lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt, jotta siitä saadaan paras hoitotulos ja haittavaikutusten riski pienenee. Käy lääkärin vastaanotolla sovitusti, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Tavanomainen aloitusannos on yksi 150 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus ilmenee kahden viikon kuluessa lääkehoidon aloittamisesta.

Lääkäri saattaa määrätä suuremman annostuksen, 300 mg:n tabletin kerran vuorokaudessa, sen mukaan, miten hyvin hoito tehoaa. Lääkäri saattaa määrätä Riprazoa yhdessä muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettyjen lääkkeiden kanssa.

Lääkkeenottotapa

Tabletit suositellaan otettavaksi pienen vesimäärän kanssa. Sinun tulee ottaa tämä lääke kevyen aterian kanssa kerran vuorokaudessa, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Älä ota tätä lääkettä greippimehun kanssa.

Jos otat enemmän Riprazoa kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian monta Riprazo-tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa Riprazoa

Jos unohdat ottaa Riprazo-annoksen, ota se heti lääkityksen muistaessasi ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, ota ainoastaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia:

Muutamit potilaat ovat kokeneet seuraavia vakavia haittavaikutuksia (*näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta*). **Ota heti yhteys lääkäriin, jos koet jotain seuraavista oireista:** Vakavat allergiset reaktiot, joiden oireita voivat olla ihottumat, kutina; kasvojen, huulten tai kielen turvotus; hengitysvaikeudet, huimaus.

Mahdolliset haittavaikutukset:

Yleiset (*näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä*): Ripuli, nivelkipu, kohonnut kaliumpitoisuus veressä, heitehuimaus.

Melko harvinaiset (*näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta*): Ihottuma (tämä voi myös olla merkki allergisesta reaktiosta tai angioödeemasta, ks. kohta ”Harvinaiset” alla), munuaisvaivat mukaan lukien äkillinen munuaisten vajaatoiminta (huomattavasti vähenynyt virtsan määrä), turvotus käsissä, nilkoissa tai jaloissa (perifeerinen ödeema), vaikeat ihoreaktiot (toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja/tai suun limakalvon reaktiot - ihon punaisuus, rakuulojen muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumisen, kuume), matala verenpaine, sydämentykytykset yskä, kutina, kutiava ihottuma (urtikaria), maksaentsyymi-arvojen nousu.

Harvinaiset (*näitä voi ilmetä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta*): Vakavat allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot), allergiset reaktiot (yliherkkyys) ja angioödeema (tähän liittyviä oireita voivat olla hengitys- tai nielemisvaikeudet, ihottuma, kutina, nokkosihottuma tai kasvojen, silmien, huulten ja/tai kielen turvotus, heitehuimaus), veren kreatiniinipitoisuuden nousu, ihon punoitus (eryteema).

Ota yhteys lääkäriin, jos jokin edellä mainituista haittavaikutuksista on vaikea. Saatat joutua keskeyttämään Riprazo-hoidon.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Riprazon säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Riprazo sisältää

- Vaikuttava aine on 300 mg aliskireenia (hemifumaraattina).
- Muut aineet ovat krospondoni, hypromelloosi, magnesiumstearaatti, makrogoli, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki, titaanidioksidi (E 171), musta rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Riprazo 300 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaalean punainen, kaksoiskupera, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”IU” ja toiselle puolelle ”NVR”.

Riprazo-pakkaukset sisältävät 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia. Pakkaukset, jotka sisältävät 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) tai 280 (20x14) ovat monipakkauksia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassanne.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muu tiedonlähde

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>