

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Riprazo 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido cor-de-rosa claro, biconvexo, redondo, com impressão “IL” numa face e “NVR” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Riprazo é de 150 mg uma vez por dia. Em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada, a dose pode ser aumentada até 300 mg uma vez por dia.

O efeito anti-hipertensivo substancial ocorre 2 semanas (85-90%) após o início da terapêutica com 150 mg uma vez por dia.

Riprazo pode ser administrado isoladamente ou em associação com outros agentes anti-hipertensores com exceção do uso em associação com Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARA) em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). Riprazo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²). O uso concomitante de Riprazo com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.3).

Afeção hepática

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com afeção hepática ligeira a grave (ver secção 5.2).

Idosos (com 65 anos de idade ou mais)

A dose inicial recomendada de aliscireno em doentes idosos é de 150 mg. Não se observa uma redução adicional clinicamente significativa da pressão arterial pelo aumento da dose para 300 mg na maioria dos doentes idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Riprazo em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Uso oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um pouco de água. Riprazo deve ser tomado, com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Riprazo não deve ser tomado com sumo de toranja (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- História de angioedema com aliscireno.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).
- O uso concomitante de aliscireno com ciclosporina e itraconazol, dois inibidores muito potentes da glicoproteína-P (gp-P), e outros inibidores potentes da gp-P (p. ex. quinidina) é contraindicado (ver secção 4.5).
- O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

Em caso de diarreia grave e persistente, deve interromper-se a terapêutica com Riprazo (ver secção 4.8).

O aliscireno deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave (New York Heart Association [NYHA] classes funcionais III-IV).

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Foi notificada hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercaliemia e alterações da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente em associação com medicamentos que afetam este sistema (ver secção 5.1). Consequentemente, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da associação de aliscireno com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARA) não é recomendado.

O uso de aliscireno em associação com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.3).

Reações anafiláticas e angioedema

Na experiência após comercialização observaram-se reações anafiláticas durante o tratamento com aliscireno (ver secção 4.8). Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina, foram notificados angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) em doentes tratados com aliscireno.

Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina) (ver secção 4.8).

Na experiência após comercialização, foram comunicados casos de angioedema ou reações tipo-angioedema quando o aliscireno foi administrado conjuntamente com IECA e/ou ARA (ver secção 4.8).

É necessário especial cuidado em doentes com predisposição a hipersensibilidade.

Doentes com antecedentes de angioedema podem ter um risco aumentado de angioedema durante o tratamento com aliscireno (ver secções 4.3 e 4.8). A prescrição de aliscireno a doentes com antecedentes de angioedema deve ser feita com precaução e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento (ver secção 4.8), especialmente no início do tratamento.

Se ocorrer reação anafilática ou angioedema, a terapêutica com Riprazo deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciada terapêutica adequada e monitorização até à resolução total e permanente dos sinais e dos sintomas. Os doentes devem ser informados que devem comunicar ao médico quaisquer sinais sugestivos de reações alérgicas, particularmente dificuldade em respirar ou engolir, edema da face, extremidades, olhos, lábios ou língua. Se a língua, a glote ou a laringe tiverem sido afetadas deve ser administrada adrenalina. Além disso, devem ser tomadas medidas para manter as vias respiratórias desobstruídas.

Doentes com depleção de sódio e/ou volume

Nos doentes com depleção grave de sódio e/ou de volume (p. ex., os doentes tratados com doses elevadas de diuréticos) pode ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com Riprazo. Este problema deve ser corrigido antes de iniciar o tratamento com Riprazo, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada.

Compromisso renal

Riprazo não foi investigado em ensaios clínicos com doentes hipertensos com compromisso renal grave (creatinina sérica $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ou $1,70 \text{ mg/dl}$ nas mulheres, e $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ou $2,00 \text{ mg/dl}$ nos homens, e/ou TFG estimada $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), história de diálise, síndrome nefrítico ou hipertensão renovascular. Riprazo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina, deve ter-se precaução quando o aliscireno é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (p. ex.: devido a hemorragia, diarreia grave prolongada, vômitos prolongados, etc.) doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes de risco a tomar aliscireno durante a experiência pós-comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Foram observados aumentos de potássio sérico com aliscireno durante a experiência pós-comercialização e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação no SRAA ou por fármacos anti-inflamatórios não esteroídes (AINE). De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos.

Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados clínicos controlados sobre a utilização de Riprazo em doentes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou com estenose em caso de rim único. No entanto, tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina, existe um risco acrescido de insuficiência renal, incluindo insuficiência renal aguda quando doentes com estenose da artéria renal são tratados com aliscireno. Assim, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer insuficiência renal o tratamento deve ser interrompido.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Contraindicado (ver secção 4.3)

Duplo bloqueio do SRAA

O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Inibidores potentes da glicoproteína-P (gp-P)

Um estudo de interação medicamentosa com administração única em indivíduos saudáveis demonstrou que a ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta a C_{max} de 75 mg de aliscireno aproximadamente 2,5 vezes e a AUC aproximadamente 5 vezes. O aumento pode ser maior com doses superiores de aliscireno. Em indivíduos saudáveis, o itraconazol (100 mg) aumenta a AUC e a C_{max} de aliscireno (150 mg) 6,5 vezes e 5,8 vezes, respetivamente. Assim, o uso concomitante de aliscireno e inibidores potentes da gp-P é contraindicado (ver secção 4.3).

Não recomendado (ver secção 4.2)

Sumo de toranja

A administração de sumo de toranja com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e C_{max} de aliscireno. A coadministração com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 61% na AUC de aliscireno e a coadministração com aliscireno 300 mg resultou num decréscimo de 38% na AUC de aliscireno. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que o sumo de toranja tem na inibição da captação de aliscireno, no trato gastrointestinal, devido a inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico. Deste modo, devido ao risco de insuficiência terapêutica o sumo de toranja não deve ser tomado com Riprazo.

Precaução necessária com uso concomitante

Interações com a gp-P

Identificou-se MDR1/MDR1a/1b (gp-P) como sendo o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno nos estudos pré-clínicos. Num ensaio clínico, a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente 50%. Outros indutores da gp-P (hipericão) podem diminuir a biodisponibilidade de Riprazo. Apesar de não ter sido estudado para o aliscireno, sabe-se que a gp-P também controla a absorção pelos tecidos de uma variedade de substratos e inibidores da gp-P e pode aumentar as razões de concentração dos tecidos para o plasma. Assim, os inibidores da gp-P podem aumentar os níveis nos tecidos mais do que no plasma. O potencial para interações medicamentosas no ponto de absorção de gp-P irá depender do grau de inibição deste transportador.

Inibidores moderados da gp-P

A coadministração de cetoconazol (200 mg) ou verapamilo (240 mg) com aliscireno (300 mg) resultou no aumento de 76% ou 97% na AUC de aliscireno, respetivamente. Espera-se que a variação dos níveis plasmáticos de aliscireno na presença de cetoconazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a coadministração de aliscireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetoconazol, verapamilo ou outros inibidores moderados da gp-P (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

Medicamentos que afetam os níveis de potássio sérico

O uso concomitante de outros agentes que afetam o SRAA, de AINE ou de agentes que aumentam os níveis de potássio sérico (p. ex.: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a comedicação com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)

Tal como com outros agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina, os AINE podem reduzir o efeito anti-hipertensor do aliscireno. Em alguns doentes com compromisso da função renal (doentes desidratados ou doentes idosos), o aliscireno administrado simultaneamente com os AINE pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Assim, a associação de aliscireno com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

Furosemida

Quando o aliscireno foi administrado com furosemida, a AUC e a C_{max} da furosemida foram reduzidas em 28% e 49%, respetivamente. É portanto recomendável que os efeitos sejam monitorizados quando se inicia ou se ajusta a terapêutica com furosemida, para evitar a possível subutilização em situações clínicas de sobrecarga de volume.

Varfarina

Os efeitos de Riprazo sobre a farmacocinética da varfarina não foram avaliados.

Interação com alimentos

As refeições (com teor de gordura baixo ou elevado) demonstraram reduzir substancialmente a absorção de Riprazo (ver secção 4.2).

Sem interações

- Substâncias que foram investigadas em estudos clínicos de farmacocinética incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, mononitrato-5-isossorbido, e hidroclorotiazida. Não foram identificadas interações.
- A coadministração de aliscireno quer com metformina (↓28%), amlodipina (↑29%) quer com cimetidina (↑19%) resultou numa variação da C_{max} ou AUC de Riprazo entre 20% e 30%. Quando administrado com atorvastatina, o estado estacionário da AUC de Riprazo e a C_{max} aumentaram em 50%. A coadministração de Riprazo não teve impacto significativo sobre a farmacocinética da atorvastatina, metformina ou amlodipina. Consequentemente, não é necessário ajuste de dose de Riprazo ou destes medicamentos coadministrados.
- A biodisponibilidade da digoxina e de verapamilo pode ser ligeiramente reduzida por Riprazo.

Interações com o CYP450

O aliscireno não inibe as isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). O aliscireno não induz a CYP3A4. Assim não se espera que o aliscireno afete a exposição sistémica de substâncias que inibam, induzam ou sejam metabolizadas por estas enzimas. O aliscireno é pouco metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Assim, não são de esperar interações devidas a inibição ou indução das isoenzimas do citocromo CYP450. No entanto, os inibidores CYP3A4 também afetam frequentemente a gp-P. Pode portanto esperar-se um aumento da exposição ao aliscireno durante a coadministração de inibidores CYP3A4 que também inibem a gp-P (ver outras referências à gp-P na secção 4.5).

- *Substratos da gp-P ou inibidores fracos*

Não se observaram interações relevantes com atenolol, digoxina, amlodipina ou cimetidina. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a AUC e C_{max} na fase estacionária de aliscireno (300 mg) aumentaram em 50%. Em estudos com animais, demonstrou-se que a glicoproteína-P (gp-P) é um determinante principal da biodisponibilidade de Riprazo. Desta forma, indutores de gp-P (hipericão, rifampicina) podem diminuir a biodisponibilidade de Riprazo.

- *Inibidores do polipeptídeo de transporte do anião orgânico (OAPT)*

Estudos pré-clínicos indicam que o aliscireno pode ser um substrato de polipeptídeo de transporte do anião orgânico. Assim, existe potencial de interações entre inibidores de OAPT e aliscireno quando administrados concomitantemente (ver interação com sumo de toranja).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Riprazo em mulheres grávidas. O aliscireno não foi teratogénico em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Outras substâncias com ação direta sobre o SRAA estiveram, no entanto, associadas a malformações fetais graves e nados-mortos. Tal como para qualquer outro medicamento que atue diretamente no SRAA, Riprazo não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que planeiem engravidar e é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3). Os profissionais de saúde que prescrevem quaisquer agentes com ação sobre o SRAA devem aconselhar as mulheres com potencial de engravidar sobre o risco potencial destes agentes durante a gravidez. Desta forma, se for detetada gravidez durante a terapêutica, Riprazo deve ser interrompido.

Amamentação

Desconhece-se se o aliscireno é excretado no leite materno. Riprazo foi excretado no leite de ratos lactantes. A sua utilização não é portanto recomendada em mulheres a amamentar.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Riprazo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. No entanto, ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração durante a terapêutica com Riprazo.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Riprazo foi avaliada em mais de 7.800 doentes, incluindo 2.300 tratados durante mais de 6 meses, e mais de 1.200 durante mais de 1 ano. A incidência de reações adversas não demonstrou estar relacionada com o sexo, a idade, o índice de massa corporal, a raça ou a etnia. As reações adversas graves incluem reação anafilática e angioedema que foram notificados na experiência pós-comercialização e podem ocorrer raramente (menos de 1 caso por 1.000 doentes). A reação adversa mais comum foi diarreia.

Lista tabelada de reações adversas:

As reações adversas medicamentosas (Quadro 1) são apresentadas por ordem decrescente de frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 1

Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Reações anafiláticas, reações de hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	Tonturas
Cardiopatias	
Pouco frequentes:	Palpitações
Vasculopatias	
Pouco frequentes:	Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes:	Tosse
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Reações adversas cutâneas graves (RACG) incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NEP) e reações da mucosa oral, erupção cutânea, prurido, urticária
Raros:	Angioedema, eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes:	Artralgia
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes:	Insuficiência renal aguda, compromisso renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes:	Hipercaliemia
Pouco frequentes:	Aumento das enzimas hepáticas
Raros:	Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito, aumento dos níveis de creatinina no sangue

Descrição de reações adversas selecionadas

Observou-se reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas e angioedema durante a terapêutica com aliscireno.

Em ensaios clínicos controlados, o angioedema e as reações de hipersensibilidade ocorreram raramente durante a terapêutica com aliscireno com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou comparadores.

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) durante a experiência pós-comercialização. Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (IECA ou ARA).

Na experiência após comercialização, foram comunicados casos de angioedema ou reações tipo-angioedema quando o aliscireno foi administrado conjuntamente com IECA e/ou ARA.

Reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas foram também notificadas na experiência após comercialização (ver secção 4.4).

Na eventualidade de quaisquer sinais sugestivos de uma reação de hipersensibilidade/angioedema (em particular dificuldade em respirar ou engolir, erupção cutânea, prurido, urticária ou edema da face, extremidades, olhos, lábios e/ou língua, tonturas) os doentes devem interromper o tratamento e contactar o médico (ver secção 4.4).

Foi notificada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reação de hipersensibilidade.

Foram notificados casos de disfunção renal e insuficiência renal aguda na experiência pós-comercialização em doentes em risco (ver secção 4.4).

Resultados laboratoriais

Em ensaios clínicos controlados, a administração de Riprazo raramente esteve associada a alterações dos parâmetros laboratoriais normais. Em ensaios clínicos com doentes hipertensos, Riprazo não teve efeitos clinicamente importantes no colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos em jejum, glucose em jejum ou ácido úrico.

Hemoglobina e hematócrito: observaram-se reduções ligeiras da hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/l e 0,16% de volume, respetivamente). Nenhum doente interrompeu a terapêutica devido a anemia. Este efeito é também observado com outros agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina, tais como IECA e ARA.

Potássio sérico: foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os dados disponíveis relacionados com sobredosagem em humanos são limitados. As manifestações mais prováveis de sobredosagem seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensivo do aliscireno.

Tratamento

Se ocorrer hipotensão sintomática deve iniciar-se terapêutica de suporte.

Num estudo efetuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (< 2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de sobre-exposição a aliscireno.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina, inibidor da renina, código ATC: C09XA02

O aliscireno é um inibidor direto, ativo por via oral, não-peptídeo, potente e seletivo da renina humana.

Ao inibir a enzima renina, o aliscireno inibe o SRAA no ponto de ativação, bloqueando a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Enquanto outros agentes com ação sobre o SRAA (IECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II)) originam um aumento compensatório da atividade da renina plasmática (ARP), a terapêutica com aliscireno reduz a ARP em doentes hipertensos entre 50 a 80%. Reduções semelhantes foram observadas quando o aliscireno foi associado a outros agentes anti-hipertensivos. Atualmente desconhecem-se as implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP.

Hipertensão

Em doentes hipertensos, a administração única diária de Riprazo nas doses de 150 mg e de 300 mg, produziu reduções relacionadas com a dose, tanto na pressão sistólica como na pressão diastólica, que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas (mantendo o benefício na madrugada), com uma relação vale-pico média para resposta diastólica até 98%, para a dose de 300 mg. 85 a 90% do efeito máximo na redução da pressão arterial foi observado após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante um tratamento prolongado e independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. Riprazo foi estudado em 1.864 doentes com idade igual ou superior a 65 anos, e em 426 doentes com 75 anos de idade ou mais.

Os estudos com Riprazo em monoterapia demonstraram efeito na redução da pressão arterial, comparativamente com outras classes de agentes anti-hipertensivos incluindo IECA e ARA-II. Quando comparado com um diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), Riprazo 300 mg reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 17,0/12,3 mmHg, comparativamente com 14,4/10,5 mmHg obtidos com a HCTZ na dose de 25 mg, após 12 semanas de tratamento.

Estudos com terapêuticas de associação estão disponíveis para Riprazo associado ao diurético - hidroclorotiazida, ao bloqueador dos canais de cálcio – amlodipina e ao bloqueador dos recetores beta-adrenérgicos – atenolol. Estas associações foram bem toleradas. Riprazo provocou um efeito aditivo na redução da pressão arterial quando associado a hidroclorotiazida. Em doentes que não responderam adequadamente a 5 mg do bloqueador dos canais de cálcio amlodipina, a associação de Riprazo 150 mg teve um efeito na redução da pressão arterial semelhante ao obtido através do aumento da dose de amlodipina para 10 mg, mas teve uma incidência menor de edema (aliscireno 150 mg/amlodipina 5 mg, 2,1% vs. amlodipina 10 mg, 11,2%).

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos (≥ 65 anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto que a diarreia foi mais frequente com o tratamento com aliscireno do que com ramipril (6,6% vs 5,0%).

Num estudo de 8 semanas em 754 hipertensos idosos (≥ 65 anos) e doentes muito idosos (30% ≥ 75 anos) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detetado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

Em doentes obesos hipertensos, que não responderam adequadamente à terapêutica com 25 mg de HCTZ, a associação de Riprazo 300 mg originou uma redução adicional da pressão arterial, que foi comparável à associação de irbesartan 300 mg ou amlodipina 10 mg.

Não houve evidência de hipotensão após a primeira dose nem de efeitos sobre a frequência cardíaca em doentes tratados em ensaios clínicos controlados. Foi raramente observada hipotensão marcada (0,1%) em doentes com hipertensão não complicada, tratados com Riprazo em monoterapia. A hipotensão foi também pouco frequente (< 1%) durante a terapêutica associada com outros agentes antihipertensivos. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores basais após algumas semanas, sem evidência de efeito de *rebound* na pressão arterial ou APR.

Num estudo de 36 semanas incluindo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquémica, não foram detetadas alterações no que respeita o remodelamento ventricular diagnosticado pelo volume sistólico final ventricular esquerdo com aliscireno comparativamente com placebo em associação a terapêutica de base.

As taxas combinadas de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente, acidente vascular cerebral e morte súbita com reanimação foram semelhantes no grupo de aliscireno e no grupo de placebo. Contudo, em doentes que receberam aliscireno houve uma taxa significativamente superior de hipercalemia, hipotensão e disfunção renal comparativamente com o grupo de placebo.

O benefício cardiovascular e/ou renal de aliscireno foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, em 8.606 doentes com diabetes tipo 2 e doença crónica renal (evidenciada por proteinúria e/ou TFG < 60 ml/min/1,73 m²) com ou sem doença cardíaca. Na maioria dos doentes a pressão arterial encontrava-se bem controlada no início do estudo. O objetivo primário foi um conjunto de complicações renais e cardiovasculares.

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos recetores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados preliminares do estudo indicaram uma taxa de risco para o objetivo primário de 1,09 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95%: entre 0,97, 1,22, bilateral p=0,17). Além disso, observou-se um aumento de incidência de acontecimentos adversos graves com aliscireno comparativamente com placebo, complicações renais (4,7% *versus* 3,3%), hipercalemia (36,9% *versus* 27,1%), hipotensão (18,4% *versus* 14,6%) e acidente vascular cerebral (2,7% *versus* 2,0%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral não fatal foi maior em doentes com compromisso renal.

São ainda desconhecidos os efeitos benéficos de Riprazo na mortalidade e morbilidade cardiovasculares e na lesão de órgão-alvo.

Eletrofisiologia cardíaca

Não foram relatadas alterações do intervalo QT num ensaio aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com placebo e com fármaco ativo, utilizando eletrocardiograma convencional e de Holter.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Riprazo em um ou mais sub-grupos da população pediátrica em hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após absorção oral, o pico de concentração plasmática de aliscireno atinge-se após 1-3 horas. A biodisponibilidade absoluta de aliscireno é aproximadamente 2-3%. Refeições com elevado teor de gordura reduzem a C_{max} em 85% e a AUC em 70%. No estado estacionário, refeições com baixo teor de gordura reduziram a C_{max} em 76% e a AUC_{0-tau} em 67% em doentes hipertensos. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido em 5-7 dias após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 2 vezes maiores do que a dose inicial.

Distribuição

Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 135 litros, indicando que o aliscireno se distribui extensamente pelo espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas do aliscireno é moderada (47-51%) e independente da concentração.

Biotransformação e eliminação

A semivida média é de cerca de 40 horas (intervalo entre 34-41 horas). O aliscireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

Linearidade

O aumento da exposição ao aliscireno foi superior ao aumento proporcional da dose. Após administração única de doses de 75 a 600 mg, a duplicação da dose resulta num aumento da AUC e C_{max} de ~2,3 e 2,6-vezes, respetivamente. No estado estacionário a não linearidade pode ser mais pronunciada. Os mecanismos responsáveis pela não linearidade não foram identificados. Um mecanismo possível é a saturação dos veículos no ponto de absorção ou na via de eliminação hepatobiliar.

Características nos doentes

O aliscireno é um tratamento anti-hipertensivo de toma única diária eficaz em adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A AUC é 50% superior nos idosos (> 65 anos) do que nos jovens. O sexo, o peso e a etnia não têm influência clinicamente relevante sobre a farmacocinética do aliscireno.

A farmacocinética do aliscireno foi estudada em doentes com diferentes graus de compromisso renal. A AUC e C_{max} relativas de aliscireno em indivíduos com compromisso renal variou entre 0,8 a 2 vezes relativamente aos níveis em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única e no estado estacionário. Estas alterações observadas não estiveram relacionadas com a gravidade do compromisso renal. Não é necessário ajuste da dose inicial de Riprazo em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Riprazo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (Taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m²). O uso concomitante de Riprazo com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.3).

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em doentes com doença renal terminal em hemodiálise. A administração de uma dose oral única de 300 mg de aliscireno esteve associada a alterações muito pequenas na farmacocinética de aliscireno (alterações na C_{max} inferiores a 1,2 vezes; aumento na AUC até 1,6 vezes) comparativamente com indivíduos saudáveis equiparados. O momento da hemodiálise não alterou significativamente a farmacocinética do aliscireno em doentes com DRT. Assim, se a administração de aliscireno a doentes com DRT em hemodiálise for considerada necessária, não é necessário ajuste de dose nestes doentes. Contudo, a utilização de aliscireno não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

A farmacocinética de aliscireno não foi significativamente afetada em doentes com afeção hepática ligeira a grave. Consequentemente não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com afeção hepática ligeira a grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O potencial carcinogénico foi avaliado num estudo de 2 anos, realizado em ratos, e num estudo de 6 meses, realizado em ratinhos transgénicos. Não foi observado potencial carcinogénico. Um adenoma do cólon e um adenocarcinoma do cego registados em ratos, aos quais foi administrada uma dose de 1.500 mg/kg/dia, não foram estatisticamente significativos. Apesar de o aliscireno ter conhecido potencial irritativo, as margens de segurança obtidas no Homem na dose de 300 mg durante um estudo em voluntários saudáveis foram consideradas adequadas a 9-11 vezes com base nas concentrações fecais ou 6 vezes com base nas concentrações na mucosa, comparativamente com 250 mg/kg/dia no estudo de carcinogenicidade em ratos.

O aliscireno não revelou qualquer potencial mutagénico nos estudos de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo*. Os estudos incluíram análises *in vitro* em bactérias e células de mamíferos e testes *in vivo* em ratos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva com aliscireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade com doses até 600 mg/kg/dia, em ratos, ou 100 mg/kg/dia, em coelhos. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram afetados em ratos com doses até 250 mg/kg/dia. As doses em ratos e coelhos originaram exposições sistémicas de 1 a 4 e 5 vezes superiores, respetivamente, à dose máxima recomendada em humanos (300 mg).

Os estudos farmacológicos de segurança não revelaram quaisquer efeitos sobre a função nervosa central, respiratória ou cardiovascular. Os resultados durante os estudos de toxicidade repetida em animais foram consistentes com o conhecido potencial de irritação local ou os efeitos farmacológicos esperados do aliscireno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Crospovidona
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Povidona
Silica coloidal anidra
Hipromelose
Macrogol
Talcó
Óxido de ferro negro (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Dióxido de titânio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PA/Alu/PVC – Alu:

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 84 (3x28), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) – Alu:

Embalagens contendo 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 ou 280 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos.

Embalagens contendo 56 e 98 (2x49) comprimidos em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/409/001-010

EU/1/07/409/021-030

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de agosto de 2007

Data da última renovação: 24 de agosto de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Riprazo 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido vermelho claro, biconvexo, ovaloide, com impressão “IU” numa face e “NVR” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Riprazo é de 150 mg uma vez por dia. Em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada, a dose pode ser aumentada até 300 mg uma vez por dia.

O efeito anti-hipertensivo substancial ocorre 2 semanas (85-90%) após o início da terapêutica com 150 mg uma vez por dia.

Riprazo pode ser administrado isoladamente ou em associação com outros agentes anti-hipertensores com exceção do uso em associação com Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARA) em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). Riprazo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²). O uso concomitante de Riprazo com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.3).

Afeção hepática

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com afeção hepática ligeira a grave (ver secção 5.2).

Idosos (com 65 anos de idade ou mais)

A dose inicial recomendada de aliscireno em doentes idosos é de 150 mg. Não se observa uma redução adicional clinicamente significativa da pressão arterial pelo aumento da dose para 300 mg na maioria dos doentes idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Riprazo em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Uso oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um pouco de água. Riprazo deve ser tomado, com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Riprazo não deve ser tomado com sumo de toranja (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- História de angioedema com aliscireno.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).
- O uso concomitante de aliscireno com ciclosporina e itraconazol, dois inibidores muito potentes da glicoproteína-P (gp-P), e outros inibidores potentes da gp-P (p. ex. quinidina) é contraindicado (ver secção 4.5).
- O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

Em caso de diarreia grave e persistente, deve interromper-se a terapêutica com Riprazo (ver secção 4.8).

O aliscireno deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave (New York Heart Association [NYHA] classes funcionais III-IV).

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Foi notificada hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercaliemia e alterações da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente em associação com medicamentos que afetam este sistema (ver secção 5.1). Consequentemente, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da associação de aliscireno com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARA) não é recomendado.

O uso de aliscireno em associação com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.3).

Reações anafiláticas e angioedema

Na experiência após comercialização observaram-se reações anafiláticas durante o tratamento com aliscireno (ver secção 4.8). Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina, foram notificados angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) em doentes tratados com aliscireno.

Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina) (ver secção 4.8).

Na experiência após comercialização, foram comunicados casos de angioedema ou reações tipo-angioedema quando o aliscireno foi administrado conjuntamente com IECA e/ou ARA (ver secção 4.8).

É necessário especial cuidado em doentes com predisposição a hipersensibilidade.

Doentes com antecedentes de angioedema podem ter um risco aumentado de angioedema durante o tratamento com aliscireno (ver secções 4.3 e 4.8). A prescrição de aliscireno a doentes com antecedentes de angioedema deve ser feita com precaução e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento (ver secção 4.8), especialmente no início do tratamento.

Se ocorrer reação anafilática ou angioedema, a terapêutica com Riprazo deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciada terapêutica adequada e monitorização até à resolução total e permanente dos sinais e dos sintomas. Os doentes devem ser informados que devem comunicar ao médico quaisquer sinais sugestivos de reações alérgicas, particularmente dificuldade em respirar ou engolir, edema da face, extremidades, olhos, lábios ou língua. Se a língua, a glote ou a laringe tiverem sido afetadas deve ser administrada adrenalina. Além disso, devem ser tomadas medidas para manter as vias respiratórias desobstruídas.

Doentes com depleção de sódio e/ou volume

Nos doentes com depleção grave de sódio e/ou de volume (p. ex., os doentes tratados com doses elevadas de diuréticos) pode ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com Riprazo. Este problema deve ser corrigido antes de iniciar o tratamento com Riprazo, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada.

Compromisso renal

Riprazo não foi investigado em ensaios clínicos com doentes hipertensos com compromisso renal grave (creatinina sérica $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ou $1,70 \text{ mg/dl}$ nas mulheres, e $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ou $2,00 \text{ mg/dl}$ nos homens, e/ou TFG estimada $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), história de diálise, síndrome nefrítico ou hipertensão renovascular. Riprazo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina, deve ter-se precaução quando o aliscireno é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (p. ex.: devido a hemorragia, diarreia grave prolongada, vômitos prolongados, etc.) doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes de risco a tomar aliscireno durante a experiência pós-comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Foram observados aumentos de potássio sérico com aliscireno durante a experiência pós-comercialização e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação no SRAA ou por fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE). De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos.

Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados clínicos controlados sobre a utilização de Riprazo em doentes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou com estenose em caso de rim único. No entanto, tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina, existe um risco acrescido de insuficiência renal, incluindo insuficiência renal aguda quando doentes com estenose da artéria renal são tratados com aliscireno. Assim, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer insuficiência renal o tratamento deve ser interrompido.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Contraindicado (ver secção 4.3)

Duplo bloqueio do SRAA

O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Inibidores potentes da glicoproteína-P (gp-P)

Um estudo de interação medicamentosa com administração única em indivíduos saudáveis demonstrou que a ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta a C_{max} de 75 mg de aliscireno aproximadamente 2,5 vezes e a AUC aproximadamente 5 vezes. O aumento pode ser maior com doses superiores de aliscireno. Em indivíduos saudáveis, o itraconazol (100 mg) aumenta a AUC e a C_{max} de aliscireno (150 mg) 6,5 vezes e 5,8 vezes, respetivamente. Assim, o uso concomitante de aliscireno e inibidores potentes da gp-P é contraindicado (ver secção 4.3).

Não recomendado (ver secção 4.2)

Sumo de toranja

A administração de sumo de toranja com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e C_{max} de aliscireno. A coadministração com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 61% na AUC de aliscireno e a coadministração com aliscireno 300 mg resultou num decréscimo de 38% na AUC de aliscireno. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que o sumo de toranja tem na inibição da captação de aliscireno, no trato gastrointestinal, devido a inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico. Deste modo, devido ao risco de insuficiência terapêutica o sumo de toranja não deve ser tomado com Riprazo.

Precaução necessária com uso concomitante

Interações com a gp-P

Identificou-se MDR1/MDR1a/1b (gp-P) como sendo o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno nos estudos pré-clínicos. Num ensaio clínico, a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente 50%. Outros indutores da gp-P (hipericão) podem diminuir a biodisponibilidade de Riprazo. Apesar de não ter sido estudado para o aliscireno, sabe-se que a gp-P também controla a absorção pelos tecidos de uma variedade de substratos e inibidores da gp-P e pode aumentar as razões de concentração dos tecidos para o plasma. Assim, os inibidores da gp-P podem aumentar os níveis nos tecidos mais do que no plasma. O potencial para interações medicamentosas no ponto de absorção de gp-P irá depender do grau de inibição deste transportador.

Inibidores moderados da gp-P

A coadministração de cetoconazol (200 mg) ou verapamilo (240 mg) com aliscireno (300 mg) resultou no aumento de 76% ou 97% na AUC de aliscireno, respetivamente. Espera-se que a variação dos níveis plasmáticos de aliscireno na presença de cetoconazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a coadministração de aliscireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetoconazol, verapamilo ou outros inibidores moderados da gp-P (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

Medicamentos que afetam os níveis de potássio sérico

O uso concomitante de outros agentes que afetam o SRAA, de AINE ou de agentes que aumentam os níveis de potássio sérico (p. ex.: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a comedicação com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)

Tal como com outros agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina, os AINE podem reduzir o efeito anti-hipertensor do aliscireno. Em alguns doentes com compromisso da função renal (doentes desidratados ou doentes idosos), o aliscireno administrado simultaneamente com os AINE pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Assim, a associação de aliscireno com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

Furosemida

Quando o aliscireno foi administrado com furosemida, a AUC e a C_{max} da furosemida foram reduzidas em 28% e 49%, respetivamente. É portanto recomendável que os efeitos sejam monitorizados quando se inicia ou se ajusta a terapêutica com furosemida, para evitar a possível subutilização em situações clínicas de sobrecarga de volume.

Varfarina

Os efeitos de Riprazo sobre a farmacocinética da varfarina não foram avaliados.

Interação com alimentos

As refeições (com teor de gordura baixo ou elevado) demonstraram reduzir substancialmente a absorção de Riprazo (ver secção 4.2).

Sem interações

- Substâncias que foram investigadas em estudos clínicos de farmacocinética incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, mononitrato-5-isossorbido, e hidroclorotiazida. Não foram identificadas interações.
- A coadministração de aliscireno quer com metformina ($\downarrow 28\%$), amlodipina ($\uparrow 29\%$) quer com cimetidina ($\uparrow 19\%$) resultou numa variação da C_{max} ou AUC de Riprazo entre 20% e 30%. Quando administrado com atorvastatina, o estado estacionário da AUC de Riprazo e a C_{max} aumentaram em 50%. A coadministração de Riprazo não teve impacto significativo sobre a farmacocinética da atorvastatina, metformina ou amlodipina. Consequentemente, não é necessário ajuste de dose de Riprazo ou destes medicamentos coadministrados.
- A biodisponibilidade da digoxina e de verapamilo pode ser ligeiramente reduzida por Riprazo.

Interações com o CYP450

O aliscireno não inibe as isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). O aliscireno não induz a CYP3A4. Assim não se espera que o aliscireno afete a exposição sistémica de substâncias que inibam, induzam ou sejam metabolizadas por estas enzimas. O aliscireno é pouco metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Assim, não são de esperar interações devidas a inibição ou indução das isoenzimas do citocromo CYP450. No entanto, os inibidores CYP3A4 também afetam frequentemente a gp-P. Pode portanto esperar-se um aumento da exposição ao aliscireno durante a coadministração de inibidores CYP3A4 que também inibem a gp-P (ver outras referências à gp-P na secção 4.5).

- *Substratos da gp-P ou inibidores fracos*

Não se observaram interações relevantes com atenolol, digoxina, amlodipina ou cimetidina. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a AUC e C_{max} na fase estacionária de aliscireno (300 mg) aumentaram em 50%. Em estudos com animais, demonstrou-se que a glicoproteína-P (gp-P) é um determinante principal da biodisponibilidade de Riprazo. Desta forma, indutores de gp-P (hipericão, rifampicina) podem diminuir a biodisponibilidade de Riprazo.

- *Inibidores do polipeptídeo de transporte do anião orgânico (OAPT)*

Estudos pré-clínicos indicam que o aliscireno pode ser um substrato de polipeptídeo de transporte do anião orgânico. Assim, existe potencial de interações entre inibidores de OAPT e aliscireno quando administrados concomitantemente (ver interação com sumo de toranja).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Riprazo em mulheres grávidas. O aliscireno não foi teratogénico em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Outras substâncias com ação direta sobre o SRAA estiveram, no entanto, associadas a malformações fetais graves e nados-mortos. Tal como para qualquer outro medicamento que atue diretamente no SRAA, Riprazo não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que planeiem engravidar e é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3). Os profissionais de saúde que prescrevem quaisquer agentes com ação sobre o SRAA devem aconselhar as mulheres com potencial de engravidar sobre o risco potencial destes agentes durante a gravidez. Desta forma, se for detetada gravidez durante a terapêutica, Riprazo deve ser interrompido.

Amamentação

Desconhece-se se o aliscireno é excretado no leite materno. Riprazo foi excretado no leite de ratos lactantes. A sua utilização não é portanto recomendada em mulheres a amamentar.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Riprazo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. No entanto, ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração durante a terapêutica com Riprazo.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Riprazo foi avaliada em mais de 7.800 doentes, incluindo 2.300 tratados durante mais de 6 meses, e mais de 1.200 durante mais de 1 ano. A incidência de reações adversas não demonstrou estar relacionada com o sexo, a idade, o índice de massa corporal, a raça ou a etnia. As reações adversas graves incluem reação anafilática e angioedema que foram notificados na experiência pós-comercialização e podem ocorrer raramente (menos de 1 caso por 1.000 doentes). A reação adversa mais comum foi diarreia.

Lista tabelada de reações adversas:

As reações adversas medicamentosas (Quadro 1) são apresentadas por ordem decrescente de frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 1

Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Reações anafiláticas, reações de hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	Tonturas
Cardiopatias	
Pouco frequentes:	Palpitações
Vasculopatias	
Pouco frequentes:	Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes:	Tosse
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Reações adversas cutâneas graves (RACG) incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NEP) e reações da mucosa oral, erupção cutânea, prurido, urticária
Raros:	Angioedema, eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes:	Artralgia
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes:	Insuficiência renal aguda, compromisso renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes:	Hipercaliemia
Pouco frequentes:	Aumento das enzimas hepáticas
Raros:	Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito, aumento dos níveis de creatinina no sangue

Descrição de reações adversas selecionadas

Observou-se reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas e angioedema durante a terapêutica com aliscireno.

Em ensaios clínicos controlados, o angioedema e as reações de hipersensibilidade ocorreram raramente durante a terapêutica com aliscireno com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou comparadores.

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) durante a experiência pós-comercialização. Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (IECA ou ARA).

Na experiência após comercialização, foram comunicados casos de angioedema ou reações tipo-angioedema quando o aliscireno foi administrado conjuntamente com IECA e/ou ARA.

Reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas foram também notificadas na experiência após comercialização (ver secção 4.4).

Na eventualidade de quaisquer sinais sugestivos de uma reação de hipersensibilidade/angioedema (em particular dificuldade em respirar ou engolir, erupção cutânea, prurido, urticária ou edema da face, extremidades, olhos, lábios e/ou língua, tonturas) os doentes devem interromper o tratamento e contactar o médico (ver secção 4.4).

Foi notificada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reação de hipersensibilidade.

Foram notificados casos de disfunção renal e insuficiência renal aguda na experiência pós-comercialização em doentes em risco (ver secção 4.4).

Resultados laboratoriais

Em ensaios clínicos controlados, a administração de Riprazo raramente esteve associada a alterações dos parâmetros laboratoriais normais. Em ensaios clínicos com doentes hipertensos, Riprazo não teve efeitos clinicamente importantes no colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos em jejum, glucose em jejum ou ácido úrico.

Hemoglobina e hematócrito: observaram-se reduções ligeiras da hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/l e 0,16% de volume, respetivamente). Nenhum doente interrompeu a terapêutica devido a anemia. Este efeito é também observado com outros agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina, tais como IECA e ARA.

Potássio sérico: foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os dados disponíveis relacionados com sobredosagem em humanos são limitados. As manifestações mais prováveis de sobredosagem seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensivo do aliscireno.

Tratamento

Se ocorrer hipotensão sintomática deve iniciar-se terapêutica de suporte.

Num estudo efetuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (< 2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de sobre-exposição a aliscireno.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina, inibidor da renina, código ATC: C09XA02

O aliscireno é um inibidor direto, ativo por via oral, não-peptídeo, potente e seletivo da renina humana.

Ao inibir a enzima renina, o aliscireno inibe o SRAA no ponto de ativação, bloqueando a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Enquanto outros agentes com ação sobre o SRAA (IECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II)) originam um aumento compensatório da atividade da renina plasmática (ARP), a terapêutica com aliscireno reduz a ARP em doentes hipertensos entre 50 a 80%. Reduções semelhantes foram observadas quando o aliscireno foi associado a outros agentes anti-hipertensivos. Atualmente desconhecem-se as implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP.

Hipertensão

Em doentes hipertensos, a administração única diária de Riprazo nas doses de 150 mg e de 300 mg, produziu reduções relacionadas com a dose, tanto na pressão sistólica como na pressão diastólica, que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas (mantendo o benefício na madrugada), com uma relação vale-pico média para resposta diastólica até 98%, para a dose de 300 mg. 85 a 90% do efeito máximo na redução da pressão arterial foi observado após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante um tratamento prolongado e independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. Riprazo foi estudado em 1.864 doentes com idade igual ou superior a 65 anos, e em 426 doentes com 75 anos de idade ou mais.

Os estudos com Riprazo em monoterapia demonstraram efeito na redução da pressão arterial, comparativamente com outras classes de agentes anti-hipertensivos incluindo IECA e ARA-II. Quando comparado com um diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), Riprazo 300 mg reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 17,0/12,3 mmHg, comparativamente com 14,4/10,5 mmHg obtidos com a HCTZ na dose de 25 mg, após 12 semanas de tratamento.

Estudos com terapêuticas de associação estão disponíveis para Riprazo associado ao diurético - hidroclorotiazida, ao bloqueador dos canais de cálcio - amlodipina e ao bloqueador dos recetores beta-adrenérgicos - atenolol. Estas associações foram bem toleradas. Riprazo provocou um efeito aditivo na redução da pressão arterial quando associado a hidroclorotiazida. Em doentes que não responderam adequadamente a 5 mg do bloqueador dos canais de cálcio amlodipina, a associação de Riprazo 150 mg teve um efeito na redução da pressão arterial semelhante ao obtido através do aumento da dose de amlodipina para 10 mg, mas teve uma incidência menor de edema (aliscireno 150 mg/amlodipina 5 mg, 2,1% vs. amlodipina 10 mg, 11,2%).

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos (≥ 65 anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto que a diarreia foi mais frequente com o tratamento com aliscireno do que com ramipril (6,6% vs 5,0%).

Num estudo de 8 semanas em 754 hipertensos idosos (≥ 65 anos) e doentes muito idosos (30% ≥ 75 anos) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detetado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

Em doentes obesos hipertensos, que não responderam adequadamente à terapêutica com 25 mg de HCTZ, a associação de Riprazo 300 mg originou uma redução adicional da pressão arterial, que foi comparável à associação de irbesartan 300 mg ou amlodipina 10 mg.

Não houve evidência de hipotensão após a primeira dose nem de efeitos sobre a frequência cardíaca em doentes tratados em ensaios clínicos controlados. Foi raramente observada hipotensão marcada (0,1%) em doentes com hipertensão não complicada, tratados com Riprazo em monoterapia. A hipotensão foi também pouco frequente (< 1%) durante a terapêutica associada com outros agentes antihipertensivos. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores basais após algumas semanas, sem evidência de efeito de *rebound* na pressão arterial ou APR.

Num estudo de 36 semanas incluindo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquêmica, não foram detetadas alterações no que respeita o remodelamento ventricular diagnosticado pelo volume sistólico final ventricular esquerdo com aliscireno comparativamente com placebo em associação a terapêutica de base.

As taxas combinadas de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente, acidente vascular cerebral e morte súbita com reanimação foram semelhantes no grupo de aliscireno e no grupo de placebo. Contudo, em doentes que receberam aliscireno houve uma taxa significativamente superior de hipercalemia, hipotensão e disfunção renal comparativamente com o grupo de placebo.

O benefício cardiovascular e/ou renal de aliscireno foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, em 8.606 doentes com diabetes tipo 2 e doença crónica renal (evidenciada por proteinúria e/ou TFG < 60 ml/min/1,73 m²) com ou sem doença cardíaca. Na maioria dos doentes a pressão arterial encontrava-se bem controlada no início do estudo. O objetivo primário foi um conjunto de complicações renais e cardiovasculares.

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos recetores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados preliminares do estudo indicaram uma taxa de risco para o objetivo primário de 1,09 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95%: entre 0,97, 1,22, bilateral p=0,17). Além disso, observou-se um aumento de incidência de acontecimentos adversos graves com aliscireno comparativamente com placebo, complicações renais (4,7% *versus* 3,3%), hipercalemia (36,9% *versus* 27,1%), hipotensão (18,4% *versus* 14,6%) e acidente vascular cerebral (2,7% *versus* 2,0%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral não fatal foi maior em doentes com compromisso renal.

São ainda desconhecidos os efeitos benéficos de Riprazo na mortalidade e morbilidade cardiovasculares e na lesão de órgão-alvo.

Eletrofisiologia cardíaca

Não foram relatadas alterações do intervalo QT num ensaio aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com placebo e com fármaco ativo, utilizando eletrocardiograma convencional e de Holter.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Riprazo em um ou mais sub-grupos da população pediátrica em hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após absorção oral, o pico de concentração plasmática de aliscireno atinge-se após 1-3 horas. A biodisponibilidade absoluta de aliscireno é aproximadamente 2-3%. Refeições com elevado teor de gordura reduzem a C_{max} em 85% e a AUC em 70%. No estado estacionário, refeições com baixo teor de gordura reduziram a C_{max} em 76% e a AUC_{0-tau} em 67% em doentes hipertensos. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido em 5-7 dias após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 2 vezes maiores do que a dose inicial.

Distribuição

Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 135 litros, indicando que o aliscireno se distribui extensamente pelo espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas do aliscireno é moderada (47-51%) e independente da concentração.

Biotransformação e eliminação

A semivida média é de cerca de 40 horas (intervalo entre 34-41 horas). O aliscireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

Linearidade

O aumento da exposição ao aliscireno foi superior ao aumento proporcional da dose. Após administração única de doses de 75 a 600 mg, a duplicação da dose resulta num aumento da AUC e C_{max} de ~2,3 e 2,6-vezes, respetivamente. No estado estacionário a não linearidade pode ser mais pronunciada. Os mecanismos responsáveis pela não linearidade não foram identificados. Um mecanismo possível é a saturação dos veículos no ponto de absorção ou na via de eliminação hepatobiliar.

Características nos doentes

O aliscireno é um tratamento anti-hipertensivo de toma única diária eficaz em adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A AUC é 50% superior nos idosos (> 65 anos) do que nos jovens. O sexo, o peso e a etnia não têm influência clinicamente relevante sobre a farmacocinética do aliscireno.

A farmacocinética do aliscireno foi estudada em doentes com diferentes graus de compromisso renal. A AUC e C_{max} relativas de aliscireno em indivíduos com compromisso renal variou entre 0,8 a 2 vezes relativamente aos níveis em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única e no estado estacionário. Estas alterações observadas não estiveram relacionadas com a gravidade do compromisso renal. Não é necessário ajuste da dose inicial de Riprazo em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Riprazo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (Taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m²). O uso concomitante de Riprazo com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.3).

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em doentes com doença renal terminal em hemodiálise. A administração de uma dose oral única de 300 mg de aliscireno esteve associada a alterações muito pequenas na farmacocinética de aliscireno (alterações na C_{max} inferiores a 1,2 vezes; aumento na AUC até 1,6 vezes) comparativamente com indivíduos saudáveis equiparados. O momento da hemodiálise não alterou significativamente a farmacocinética do aliscireno em doentes com DRT. Assim, se a administração de aliscireno a doentes com DRT em hemodiálise for considerada necessária, não é necessário ajuste de dose nestes doentes. Contudo, a utilização de aliscireno não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

A farmacocinética de aliscireno não foi significativamente afetada em doentes com afeção hepática ligeira a grave. Consequentemente não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com afeção hepática ligeira a grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O potencial carcinogénico foi avaliado num estudo de 2 anos, realizado em ratos, e num estudo de 6 meses, realizado em ratinhos transgénicos. Não foi observado potencial carcinogénico. Um adenoma do cólon e um adenocarcinoma do cego registados em ratos, aos quais foi administrada uma dose de 1.500 mg/kg/dia, não foram estatisticamente significativos. Apesar de o aliscireno ter conhecido potencial irritativo, as margens de segurança obtidas no Homem na dose de 300 mg durante um estudo em voluntários saudáveis foram consideradas adequadas a 9-11 vezes com base nas concentrações fecais ou 6 vezes com base nas concentrações na mucosa, comparativamente com 250 mg/kg/dia no estudo de carcinogenicidade em ratos.

O aliscireno não revelou qualquer potencial mutagénico nos estudos de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo*. Os estudos incluíram análises *in vitro* em bactérias e células de mamíferos e testes *in vivo* em ratos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva com aliscireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade com doses até 600 mg/kg/dia, em ratos, ou 100 mg/kg/dia, em coelhos. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram afetados em ratos com doses até 250 mg/kg/dia. As doses em ratos e coelhos originaram exposições sistémicas de 1 a 4 e 5 vezes superiores, respetivamente, à dose máxima recomendada em humanos (300 mg).

Os estudos farmacológicos de segurança não revelaram quaisquer efeitos sobre a função nervosa central, respiratória ou cardiovascular. Os resultados durante os estudos de toxicidade repetida em animais foram consistentes com o conhecido potencial de irritação local ou os efeitos farmacológicos esperados do aliscireno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Crospovidona
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Povidona
Silica coloidal anidra
Hipromelose
Macrogol
Talco
Óxido de ferro negro (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Dióxido de titânio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PA/Alu/PVC – Alu:

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) – Alu:

Embalagens contendo 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 ou 280 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos.

Embalagens contendo 56 e 98 (2x49) comprimidos em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/409/011-020

EU/1/07/409/031-040

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de agosto de 2007

Data da última renovação: 24 de agosto de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância, de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR adotadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a atualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado no período de 1 mês após a Decisão da Comissão do processo de renovação. O PGR deve incluir o seguinte:

- Os prazos para a submissão dos resultados do estudo APOLLO.
- Uma descrição e os prazos do novo estudo que substitui o estudo APOLLO, desenhado para elucidar a eficácia e a segurança no idoso, incluindo o cancro gastrointestinal como um objetivo pré-especificado.
- Os prazos para submissão de novos dados sobre acontecimentos de hiperplasia colorretal do estudo ALTITUDE.
- Um compromisso para submissão do relatório final do estudo epidemiológico sobre colite isquémica.
- Uma descrição e os prazos para o novo estudo observacional sobre a incidência de hiperplasia colorretal em doentes tratados com aliscireno.

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco.
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

RPS

O ciclo do RPS do medicamento deverá seguir um ciclo anual até decisão contrária, por parte do CHMP.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OBRIGAÇÃO DE REALIZAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO**

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
O Titular da AIM deve submeter os resultados finais e o relatório do estudo da fase do tratamento ativo do estudo ALTITUDE quando disponível.	31 de Julho de 2012
O Titular da AIM deve submeter um Plano de Gestão do Risco atualizado (PGR) que descreva adequadamente todas as preocupações de segurança, as atividades de farmacovigilância e as intervenções concebidas para identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos no período de um mês após a Decisão da Comissão do processo de renovação (EMEA/H/C/853/R/068). O PGR deve incluir: <ul style="list-style-type: none">- Os prazos para a submissão dos resultados do estudo APOLLO.- Uma descrição e os prazos do novo estudo que substitui o estudo APOLLO, desenhado para elucidar a eficácia e a segurança no idoso, incluindo o cancro gastrointestinal como um objetivo pré-especificado.- Os prazos para submissão de novos dados sobre acontecimentos de hiperplasia colorretal do estudo ALTITUDE.- Um compromisso para submissão do relatório final do estudo epidemiológico sobre colite isquémica.- Uma descrição e os prazos para o novo estudo observacional sobre a incidência de hiperplasia colorretal em doentes tratados com aliscireno.	Dentro de um mês após a Decisão da Comissão do processo de renovação

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INDIVIDUAL CONTENDO BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Riprazo 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/409/001	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/002	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/003	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/004	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/005	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/006	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/008	90 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Riprazo 150 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INDIVIDUAL CONTENDO BLISTERS DE PCTFE/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Riprazo 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/409/021	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/022	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/023	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/024	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/025	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/026	56 comprimidos revestidos por película (blister destacável para dose unitária)
EU/1/07/409/027	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/028	98 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Riprazo 150 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

BLISTER (CALENDÁRIO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Riprazo 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

2ª feira

3ª feira

4ª feira

5ª feira

6ª feira

Sábado

Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS DE PA/ALU/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Riprazo 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
28 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 28 comprimidos.
49 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/409/007	84 comprimidos revestidos por película (3x28)
EU/1/07/409/009	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/07/409/010	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Riprazo 150 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS DE PA/ALU/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Riprazo 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

84 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 28 comprimidos.
98 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.
280 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/409/007	84 comprimidos revestidos por película (3x28)
EU/1/07/409/009	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/07/409/010	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Riprazo 150 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS DE PVTFE/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Riprazo 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
49 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/409/029	98 comprimidos revestidos por película (2x49) (blister destacável para dose unitária)
EU/1/07/409/030	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Riprazo 150 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS DE PCTFE/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Riprazo 150 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
98 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/409/029	98 comprimidos revestidos por película (2x49) (blister destacável para dose unitária)
EU/1/07/409/030	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Riprazo 150 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INDIVIDUAL CONTENDO BLISTERS DE PA/ALU/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Riprazo 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/409/011	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/012	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/013	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/014	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/015	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/016	56 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Riprazo 300 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INDIVIDUAL CONTENDO BLISTERS DE PCTFE/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Riprazo 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance e das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/409/031	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/032	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/033	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/034	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/035	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/036	56 comprimidos revestidos por película (blister destacável para dose unitária)
EU/1/07/409/037	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/409/038	98 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Riprazo 300 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

BLISTER (CALENDÁRIO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Riprazo 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

2ª feira

3ª feira

4ª feira

5ª feira

6ª feira

Sábado

Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS DE PA/ALU/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Riprazo 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
28 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 28 comprimidos.
49 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance e das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/409/017	84 comprimidos revestidos por película (3x28)
EU/1/07/409/018	90 comprimidos revestidos por película (3x30)
EU/1/07/409/019	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/07/409/020	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Riprazo 300 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTES DE PA/ALU/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Riprazo 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

84 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 3 embalagens, cada contendo 28 comprimidos.
98 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.
280 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/409/017	84 comprimidos revestidos por película (3x28)
EU/1/07/409/018	90 comprimidos revestidos por película (3x30)
EU/1/07/409/019	98 comprimidos revestidos por película (2x49)
EU/1/07/409/020	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Riprazo 300 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS DE PCTFE/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Riprazo 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
49 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/409/039	98 comprimidos revestidos por película (2x49) (blister destacável para dose unitária)
EU/1/07/409/040	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Riprazo 300 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTES DE PCTFE/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Riprazo 300 mg comprimidos revestidos por película
Aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
98 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/409/039	98 comprimidos revestidos por película (2x49) (blister destacável para dose unitária)
EU/1/07/409/040	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Riprazo 300 mg

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Riprazo 150 mg comprimidos revestidos por película Aliscireno

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Riprazo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Riprazo
3. Como tomar Riprazo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Riprazo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Riprazo e para que é utilizado

Os comprimidos de Riprazo contêm uma substância ativa chamada aliscireno. O aliscireno pertence a uma classe de medicamentos denominada inibidores da renina. Riprazo ajuda a baixar a tensão arterial em doentes adultos. Os inibidores da renina reduzem a quantidade de angiotensina II que o organismo pode produzir. A angiotensina II provoca constrição dos vasos sanguíneos, o que aumenta a tensão arterial. Reduzindo a quantidade de angiotensina II facilita-se o relaxamento dos vasos sanguíneos o que reduz a tensão arterial.

A hipertensão arterial aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se mantida durante um período prolongado, pode danificar os vasos sanguíneos no cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou insuficiência renal. Reduzir a tensão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas doenças.

2. O que precisa de saber antes de tomar Riprazo

Não tome Riprazo

- se tem alergia ao aliscireno ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico consulte o seu médico.
- se apresentou as seguintes formas de angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua):
 - angioedema quando tomou aliscireno.
 - angioedema hereditário.
 - angioedema sem qualquer causa conhecida.
- durante os últimos seis meses de gravidez ou se estiver a amamentar, ver secção Gravidez e aleitamento.

- se estiver a tomar ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para prevenir a rejeição do órgão ou noutras situações, p. ex. artrite reumatoide ou dermatite atópica), itraconazol (um medicamento utilizado para tratar infeções fúngicas) ou quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo cardíaco).
- se tem diabetes *mellitus* ou compromisso da função renal e estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
 - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Riprazo:

- se estiver a tomar um diurético (um medicamento que aumenta a quantidade de urina produzida).
- se estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
 - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- se sofrer de doença renal o seu médico irá avaliar cuidadosamente se o Riprazo é adequado a si e pode querer monitorizá-lo cuidadosamente.
- se já teve angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos lábios e/ou língua). Se isto acontecer, pare de tomar Riprazo e contacte o seu médico.
- se tem estenose da artéria renal (estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins).
- se tem insuficiência cardíaca congestiva grave (um tipo de doença cardíaca onde o coração não consegue bombear sangue suficiente para todo o corpo).

Crianças e adolescentes

Riprazo não é recomendado em crianças e adolescentes até 18 anos de idade.

Idosos

Na maioria dos doentes com 65 anos de idade ou mais, a dose 300 mg de Riprazo não demonstra benefício adicional na redução da tensão arterial comparativamente com a dose 150 mg.

Outros medicamentos e Riprazo

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Riprazo se estiver a tomar ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para prevenir a rejeição do órgão ou noutras situações, p. ex. artrite reumatoide ou dermatite atópica), itraconazol (um medicamento utilizado para tratar infeções fúngicas) ou quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo cardíaco).

O seu médico pode ter necessidade de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções se estiver a tomar um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos que aumentam a quantidade de potássio no sangue. Este incluem diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio.
- furosemida, um medicamento pertencente ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida.

- uma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
 - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- cetoconazol, um medicamento utilizado para tratamento de infeções fúngicas.
- verapamilo, um medicamento utilizado para baixar a tensão arterial, corrigir o ritmo cardíaco ou tratar a angina de peito.
- alguns tipos de analgésicos denominados anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Riprazo com alimentos e bebidas

Deve tomar este medicamento uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar este medicamento com sumo de toranja.

Gravidez e amamentação

Não tome este medicamento se estiver grávida ou a amamentar (ver secção Não tome Riprazo). Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, pare de o tomar imediatamente e fale com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode fazê-lo sentir tonturas e isso pode afetar a sua capacidade de concentração. Antes de conduzir um veículo ou utilizar máquinas ou efetuar outras atividades que requeiram concentração, deve conhecer a sua reação ao efeito deste medicamento.

3. Como tomar Riprazo

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Os doentes com hipertensão arterial, na maioria dos casos, não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exatamente como o seu médico lhe recomenda, de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos secundários. Consulte o seu médico mesmo que se esteja a sentir bem.

A dose inicial habitual é de um comprimido de 150 mg, uma vez por dia. O efeito de redução da tensão arterial observa-se dentro de duas semanas após início do tratamento.

Dependendo da forma como responde ao tratamento, o seu médico poderá prescrever uma dose superior de 300 mg, uma vez por dia. O seu médico poderá prescrever Riprazo em associação com outro medicamento utilizado para tratar a hipertensão.

Modo de administração

Recomenda-se tomar os comprimidos com um pouco de água. Deve tomar este medicamento uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar este medicamento com sumo de toranja.

Se tomar mais Riprazo do que deveria

Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico. Pode necessitar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar Riprazo

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Riprazo, tome-a assim que se lembrar e a dose seguinte à hora a que a deveria tomar. No entanto, se se lembrar quase à hora em que deveria tomar a dose seguinte tome apenas essa. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves:

Alguns doentes tiveram estes efeitos secundários graves (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*). **Se tiver algum dos efeitos seguintes, consulte imediatamente o seu médico:**

Reação alérgica grave com sintomas tais como erupção na pele, comichão, inchaço da face ou lábios ou língua, dificuldade em respirar, tonturas.

Efeitos secundários possíveis:

Frequentes (*podem afetar menos de 1 em 10 pessoas*): diarreia, dor nas articulações (artralgia), nível alto de potássio no sangue, tonturas.

Pouco frequentes (*podem afetar menos de 1 em 100 pessoas*): erupção na pele (isto pode também ser um sinal de reações alérgicas ou angioedema – ver efeitos secundários “Raros” abaixo), problemas renais incluindo insuficiência renal aguda (redução significativa na urina), inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico), reações na pele graves (necrólise epidérmica tóxica e reações da mucosa oral – vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre), tensão arterial baixa, palpitações, tosse, comichão, comichão com erupção na pele (urticária), aumento das enzimas hepáticas.

Raros (*podem afetar menos de 1 em 1.000 pessoas*): reações alérgicas graves (reação anafilática), reações alérgicas (hipersensibilidade) e angioedema (os sintomas que podem incluir dificuldade em respirar ou engolir, erupção na pele, comichão, urticária ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua, tonturas), aumento dos níveis de creatinina no sangue, pele vermelha (eritema).

Se algum destes efeitos o afetar gravemente, informe o seu médico. Pode ter de parar de tomar Riprazo.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

5. Como conservar Riprazo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Riprazo

- A substância ativa é aliscireno (como hemifumarato) 150 mg.
- Os outros componentes são crospovidona, hipromelose, estearato de magnésio, macrogol, celulose microcristalina, povidona, sílica coloidal anidra, talco, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro negro (E 172), óxido de ferro vermelho (E 172).

Qual o aspeto de Riprazo e conteúdo da embalagem

Riprazo 150 mg é um comprimido côr-de-rosa claro, biconvexo, redondo, com impressão “IL” numa face e “NVR” na outra face.

Riprazo está disponível em embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos. Embalagens múltiplas contendo 84 (3x28), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Riprazo 300 mg comprimidos revestidos por película Aliscireno

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Riprazo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Riprazo
3. Como tomar Riprazo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Riprazo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Riprazo e para que é utilizado

Os comprimidos de Riprazo contêm uma substância ativa chamada aliscireno. O aliscireno pertence a uma classe de medicamentos denominada inibidores da renina. Riprazo ajuda a baixar a tensão arterial em doentes adultos. Os inibidores da renina reduzem a quantidade de angiotensina II que o organismo pode produzir. A angiotensina II provoca constrição dos vasos sanguíneos, o que aumenta a tensão arterial. Reduzindo a quantidade de angiotensina II facilita-se o relaxamento dos vasos sanguíneos o que reduz a tensão arterial.

A hipertensão arterial aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se mantida durante um período prolongado, pode danificar os vasos sanguíneos no cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou insuficiência renal. Reduzir a tensão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas doenças.

2. O que precisa de saber antes de tomar Riprazo

Não tome Riprazo

- se tem alergia ao aliscireno ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico consulte o seu médico.
- se apresentou as seguintes formas de angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua):
 - angioedema quando tomou aliscireno.
 - angioedema hereditário.
 - angioedema sem qualquer causa conhecida.
- durante os últimos seis meses de gravidez ou se estiver a amamentar, ver secção Gravidez e aleitamento.

- se estiver a tomar ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para prevenir a rejeição do órgão ou noutras situações, p. ex. artrite reumatoide ou dermatite atópica), itraconazol (um medicamento utilizado para tratar infeções fúngicas) ou quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo cardíaco).
- se tem diabetes *mellitus* ou compromisso da função renal e estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
 - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Riprazo:

- se estiver a tomar um diurético (um medicamento que aumenta a quantidade de urina produzida).
- se estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
 - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- se sofrer de doença renal o seu médico irá avaliar cuidadosamente se o Riprazo é adequado a si e pode querer monitorizá-lo cuidadosamente.
- se já teve angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos lábios e/ou língua). Se isto acontecer, pare de tomar Riprazo e contacte o seu médico.
- se tem estenose da artéria renal (estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins).
- se tem insuficiência cardíaca congestiva grave (um tipo de doença cardíaca onde o coração não consegue bombear sangue suficiente para todo o corpo).

Crianças e adolescentes

Riprazo não é recomendado em crianças e adolescentes até 18 anos de idade.

Idosos

Na maioria dos doentes com 65 anos de idade ou mais, a dose 300 mg de Riprazo não demonstra benefício adicional na redução da tensão arterial comparativamente com a dose 150 mg.

Outros medicamentos e Riprazo

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Riprazo se estiver a tomar ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para prevenir a rejeição do órgão ou noutras situações, p. ex. artrite reumatoide ou dermatite atópica), itraconazol (um medicamento utilizado para tratar infeções fúngicas) ou quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo cardíaco).

O seu médico pode ter necessidade de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções se estiver a tomar um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos que aumentam a quantidade de potássio no sangue. Este incluem diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio.
- furosemida, um medicamento pertencente ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida.

- uma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
 - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- cetoconazol, um medicamento utilizado para tratamento de infeções fúngicas.
- verapamilo, um medicamento utilizado para baixar a tensão arterial, corrigir o ritmo cardíaco ou tratar a angina de peito.
- alguns tipos de analgésicos denominados anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Riprazo com alimentos e bebidas

Deve tomar este medicamento uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar este medicamento com sumo de toranja.

Gravidez e amamentação

Não tome este medicamento se estiver grávida ou a amamentar (ver secção Não tome Riprazo). Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, pare de o tomar imediatamente e fale com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode fazê-lo sentir tonturas e isso pode afetar a sua capacidade de concentração. Antes de conduzir um veículo ou utilizar máquinas ou efetuar outras atividades que requeiram concentração, deve conhecer a sua reação ao efeito deste medicamento.

3. Como tomar Riprazo

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Os doentes com hipertensão arterial, na maioria dos casos, não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exatamente como o seu médico lhe recomenda, de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos secundários. Consulte o seu médico mesmo que se esteja a sentir bem.

A dose inicial habitual é de um comprimido de 150 mg, uma vez por dia. O efeito de redução da tensão arterial observa-se dentro de duas semanas após início do tratamento.

Dependendo da forma como responde ao tratamento, o seu médico poderá prescrever uma dose superior de 300 mg, uma vez por dia. O seu médico poderá prescrever Riprazo em associação com outro medicamento utilizado para tratar a hipertensão.

Modo de administração

Recomenda-se tomar os comprimidos com um pouco de água. Deve tomar este medicamento uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar este medicamento com sumo de toranja.

Se tomar mais Riprazo do que deveria

Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico. Pode necessitar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar Riprazo

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Riprazo, tome-a assim que se lembrar e a dose seguinte à hora a que a deveria tomar. No entanto, se se lembrar quase à hora em que deveria tomar a dose seguinte tome apenas essa. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves:

Alguns doentes tiveram estes efeitos secundários graves (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*). **Se tiver algum dos efeitos seguintes, consulte imediatamente o seu médico:**

Reação alérgica grave com sintomas tais como erupção na pele, comichão, inchaço da face ou lábios ou língua, dificuldade em respirar, tonturas.

Efeitos secundários possíveis:

Frequentes (*podem afetar menos de 1 em 10 pessoas*): diarreia, dor nas articulações (artralgia), nível alto de potássio no sangue, tonturas.

Pouco frequentes (*podem afetar menos de 1 em 100 pessoas*): erupção na pele (isto pode também ser um sinal de reações alérgicas ou angioedema – ver efeitos secundários “Raros” abaixo), problemas renais incluindo insuficiência renal aguda (redução significativa na urina), inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico), reações na pele graves (necrólise epidérmica tóxica e reações da mucosa oral – vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre), tensão arterial baixa, palpitações, tosse, comichão, comichão com erupção na pele (urticária), aumento das enzimas hepáticas.

Raros (*podem afetar menos de 1 em 1.000 pessoas*): reações alérgicas graves (reação anafilática), reações alérgicas (hipersensibilidade) e angioedema (os sintomas que podem incluir dificuldade em respirar ou engolir, erupção na pele, comichão, urticária ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua, tonturas), aumento dos níveis de creatinina no sangue, pele vermelha (eritema).

Se algum destes efeitos o afetar gravemente, informe o seu médico. Pode ter de parar de tomar Riprazo.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

5. Como conservar Riprazo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Riprazo

- A substância ativa é aliscireno (como hemifumarato) 300 mg.
- Os outros componentes são crospovidona, hipromelose, estearato de magnésio, macrogol, celulose microcristalina, povidona, sílica coloidal anidra, talco, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro negro (E 172), óxido de ferro vermelho (E 172).

Qual o aspeto de Riprazo e conteúdo da embalagem

Riprazo 300 mg é um comprimido vermelho claro, biconvexo, ovaloide, com impressão “IU” numa face e “NVR” na outra face.

Riprazo está disponível em embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos. Embalagens múltiplas contendo 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>