

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasilez 150 mg compresse rivestite con film

Rasilez 300 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rasilez 150 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato).

Rasilez 300 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Rasilez 150 mg compresse rivestite con film

Compressa rosa chiaro, biconvessa, rotonda con impresso "IL" su un lato e "NVR" sul lato opposto.

Rasilez 300 mg compresse rivestite con film

Compressa rosso chiaro, biconvessa, ovaloide con impresso "IU" su un lato e "NVR" sul lato opposto.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata di Rasilez è 150 mg una volta al giorno. Nei pazienti la cui pressione non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata a 300 mg una volta al giorno.

L'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente (85-90%) entro due settimane dall'inizio della terapia con 150 mg una volta al giorno.

Rasilez può essere somministrato da solo o in associazione ad altri farmaci antipertensivi ad eccezione dell'uso in associazione con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) in pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### Popolazioni particolari

##### *Compromissione della funzione renale*

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Aliskiren non è raccomandato in pazienti con compromissione severa della funzione renale (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Compromissione della funzione epatica*

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a severa (vedere paragrafo 5.2).

### *Pazienti anziani di 65 anni di età e oltre*

Nei pazienti anziani la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

### *Popolazione pediatrica*

Rasilez è controindicato nei bambini dalla nascita a meno di 2 anni.

Rasilez non deve essere utilizzato nei bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni a causa di problematiche di sicurezza per il potenziale di sovraesposizione ad aliskiren (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 5.2 e 5.3).

La sicurezza e l'efficacia di Rasilez nei bambini di età comprese tra 6 e 17 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2. L'uso di Rasilez in questa popolazione non è raccomandato.

### Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' di acqua. Rasilez deve essere assunto una volta al giorno, sempre con o sempre senza cibo, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. I pazienti devono stabilire una comoda pianificazione giornaliera di assunzione del medicinale e mantenere una relazione temporale costante con l'assunzione del cibo. Deve essere evitata la co-somministrazione con succo di frutta e/o con bevande contenenti estratti vegetali (inclusi gli infusi di erbe) (vedere paragrafo 4.5).

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Storia di angioedema con aliskiren.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- L'uso concomitante di Rasilez con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un antagonista del recettore per l'angiotensina II (ARB) è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Bambini dalla nascita a meno di 2 anni (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Informazioni generali

In caso di diarrea severa e persistente, la terapia con Rasilez deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia severa (classe funzionale III-IV secondo New York Heart Association [NYHA]) (vedere paragrafo 5.1).

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca in trattamento con furosemide o torasemide (vedere paragrafo 4.5).

### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Ipotensione, sincope, ictus, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) sono stati segnalati in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di medicinali che influenzano questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) mediante somministrazione di aliskiren con un ACEI o un ARB non è pertanto raccomandato. Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la stretta supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

### Rischio di ipotensione sintomatica

Potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con aliskiren nei seguenti casi:

- Pazienti con deplezione idrica marcata o deplezione sodica (ad es. coloro che sono in terapia con alte dosi di diuretici) o
- Uso combinato di aliskiren con altri medicinali che agiscono sul RAAS.

La deplezione di volume o di sodio deve essere corretta prima di iniziare la somministrazione di Rasilez o il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico.

### Compromissione della funzione renale

Negli studi clinici aliskiren non è stato studiato in pazienti ipertesi con compromissione severa della funzione renale (creatinina sierica  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  o  $1,70 \text{ mg/dl}$  nelle donne e  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  o  $2,00 \text{ mg/dl}$  negli uomini e/o GFR stimata  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), storia di dialisi, sindrome nefrosica o ipertensione renovascolare. Aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione severa della funzione renale (GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Come con altri medicinali che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela quando aliskiren è somministrato in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea severa o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altri medicinali che agiscono sul RAAS o con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici.

### Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di aliskiren in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale, incluso insufficienza renale acuta, quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

## Reazioni anafilattiche e angioedema

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate reazioni anafilattiche in corso di trattamento con aliskiren (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi seguivano l'uso di altri prodotti medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACEI o ARB) (vedere paragrafo 4.8).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio osservazionale post autorizzazione, la somministrazione di aliskiren in combinazione con ACEI o ARB è stata associata a un rischio aumentato di angioedema. Il meccanismo di questo effetto non è stato stabilito. In generale, il duplice blocco del RAAS che si ha associando aliskiren con un ACEI o un ARB non è raccomandato (vedere paragrafo "Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)" ed anche i paragrafi 4.5 e 4.8).

È necessaria particolare cautela nei pazienti con predisposizione all'ipersensibilità.

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di reazioni anafilattiche o angioedema, il trattamento deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. I pazienti devono essere informati di comunicare al medico qualsiasi segno indicativo di reazioni allergiche, in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore del viso, delle estremità, degli occhi, delle labbra o della lingua. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

## Popolazione pediatrica

Aliskiren è un substrato della *glicoproteina-P* (P-gp) e vi è un potenziale di sovraesposizione ad aliskiren nei bambini con un sistema di trasporto del farmaco P-gp immaturo. L'età alla quale il sistema trasportatore è maturo non può essere determinata (vedere paragrafi 5.2 e 5.3). Pertanto, Rasilez è controindicato nei bambini dalla nascita a meno di 2 anni e non deve essere utilizzato in bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). La sicurezza e l'efficacia di aliskiren nei bambini di età compresa tra 6 e 17 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Controindicato (vedere paragrafo 4.3)

### Inibitori potenti della P-gp

Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la  $C_{max}$  di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte. L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la  $C_{max}$  di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

## Non raccomandato

### Succo di frutta e bevande contenenti estratti vegetali

La somministrazione di succo di frutta e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della  $C_{max}$  di aliskiren. La co-somministrazione di succo di pompelmo con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la co-somministrazione con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. La co-somministrazione di succo di arancia o di mela con aliskiren 150 mg ha prodotto una riduzione del 62% dell'AUC di aliskiren o la riduzione del 63% dell'AUC di aliskiren, rispettivamente. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata da componenti del succo di frutta nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di frutta insieme con aliskiren a causa del rischio di fallimento terapeutico. L'effetto di bevande a base di estratti vegetali (inclusi gli infusi di erbe) sull'assorbimento di aliskiren non è stato investigato. Comunque, composti potenzialmente inibenti l'assorbimento di aliskiren mediato da polipeptidi trasportatori degli anioni organici sono ampiamente presenti nella frutta, nella verdura e in molti altri prodotti vegetali. Pertanto, le bevande contenenti estratti vegetali, inclusi gli infusi di erbe, non devono essere assunte insieme a aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

### Duplici blocco del RAAS con aliskiren, ARB o ACEI

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACEI, ARB o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, ictus, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

### L'uso concomitante richiede cautela

#### Interazioni con la P-gp

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren (vedere paragrafo 5.2). In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero diminuire la biodisponibilità di aliskiren. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

#### Inibitori moderati della P-gp

La co-somministrazione di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione nei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la co-somministrazione di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

#### Medicinali che alterano i livelli sierici di potassio

L'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. È consigliabile il monitoraggio di routine dei livelli di potassio se si rende necessaria la co-somministrazione con un agente che altera i livelli del potassio sierico.

### Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS)

I FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la co-somministrazione di aliskiren e FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di aliskiren con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

### Furosemide e torasemide

La co-somministrazione orale di aliskiren e furosemide non ha alterato la farmacocinetica di aliskiren ma ha ridotto l'esposizione alla furosemide del 20-30% (l'effetto di aliskiren sulla furosemide somministrata per via intramuscolare o endovenosa non è stato indagato). Dopo dosi multiple di furosemide (60 mg/die) somministrate in concomitanza con aliskiren (300 mg/die) a pazienti con insufficienza cardiaca, l'escrezione urinaria di sodio e il volume delle urine si sono ridotti durante le prime 4 ore del 31% e 24%, rispettivamente, rispetto alla sola furosemide. Il peso medio dei pazienti trattati contemporaneamente con furosemide e aliskiren 300 mg (84,6 kg) era maggiore rispetto al peso dei pazienti trattati con la sola furosemide (83,4 kg). Con aliskiren 150 mg/die sono state osservate piccole variazioni della farmacocinetica e dell'efficacia della furosemide.

I dati clinici disponibili non hanno indicato un uso di dosi maggiori di torasemide dopo la co-somministrazione con aliskiren. L'escrezione renale della torasemide è notoriamente mediata dai trasportatori di anioni organici (OAT). Aliskiren è escreto in minima parte per via renale, e solo lo 0,6% della dose viene recuperata nelle urine dopo somministrazione orale (vedere paragrafo 5.2). Comunque, poiché è stato dimostrato che aliskiren è un substrato per il polipeptide di trasporto degli anioni organici 1A2 (OATP1A2) (vedere il paragrafo "Inibitori del polipeptide di trasporto degli anioni organici (OATP)" di seguito), aliskiren potrebbe ridurre l'esposizione plasmatica alla torasemide attraverso un'interferenza con il processo di assorbimento.

Nei pazienti trattati sia con aliskiren sia con furosemide orale o torasemide, si raccomanda pertanto di controllare gli effetti della furosemide o della torasemide quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide, torasemide o aliskiren per evitare variazioni del volume dei fluidi extracellulari e possibili situazioni di sovraccarico di volume (vedere paragrafo 4.4).

### Warfarin

L'effetto di aliskiren sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

### Interazioni con il cibo

Sebbene sia stato dimostrato che i pasti (a basso o alto contenuto lipidico) riducano sostanzialmente l'assorbimento di aliskiren, l'efficacia di aliskiren si è mostrata essere simile quando assunto con un pasto leggero o senza pasto (vedere paragrafo 4.2). I dati clinici disponibili non suggeriscono un effetto additivo dei diversi tipi di alimenti e/o bevande, comunque il potenziale di riduzione di biodisponibilità di aliskiren dovuto a questo effetto additivo non è stato studiato e non può essere pertanto escluso.

### Interazione farmacocinetica con altri medicinali

Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica comprendono acenocumarolo, atenololo, celecoxib, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni.

La co-somministrazione di aliskiren e metformina ( $\downarrow$ 28%), amlodipina ( $\uparrow$ 29%) o cimetidina ( $\uparrow$ 19%) ha prodotto una variazione della  $C_{max}$  o dell'AUC di Rasilez compresa tra il 20% e il 30%. In caso di somministrazione con atorvastatina, l'AUC e la  $C_{max}$  di Rasilez allo stato stazionario sono aumentate del 50%. La co-somministrazione di Rasilez non influisce significativamente sulla farmacocinetica di atorvastatina, metformina o amlodipina. Non è quindi necessario un aggiustamento della dose di Rasilez o di questi medicinali somministrati contemporaneamente.

La biodisponibilità della digossina e di verapamil può essere leggermente diminuita da Rasilez.

#### *Interazioni con il citocromo P450 (CYP450)*

Aliskiren non inibisce gli isoenzimi del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). Aliskiren non induce il CYP3A4. Pertanto, non sono da attendersi influenze di aliskiren sull'esposizione sistemica di sostanze che inibiscono, inducono o sono metabolizzate da questi enzimi. Aliskiren è metabolizzato in minima parte dagli enzimi del CYP450. Perciò non sono da attendersi interazioni dovute a inibizione o induzione degli isoenzimi del CYP450. Tuttavia, gli inibitori del CYP3A4 di frequente influenzano anche la P-gp. Di conseguenza ci si può attendere un aumento dell'esposizione ad aliskiren durante la co-somministrazione ddi inibitori del CYP3A4 che inibiscono anche la P-gp (vedere le interazioni con la P-gp al paragrafo 4.5).

#### *Substrati della P-gp o inibitori deboli*

Non si sono osservate interazioni rilevanti con atenololo, digossina, amlodipina o cimetidina. In caso di co-somministrazione di atorvastatina (80 mg), l'AUC e  $C_{max}$  di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%. Nei modelli animali sperimentali, è stato dimostrato che la P-gp svolge un ruolo determinante nella biodisponibilità di aliskiren. Gli induttori della P-gp (erba di San Giovanni, rifampicina) possono pertanto ridurre la biodisponibilità di Rasilez.

#### *Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP)*

Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando co-somministrati (vedere paragrafo "Succo di frutta e bevande contenenti estratti vegetali" sopra).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Aliskiren non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul RAAS sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale. Come per ogni medicinale che agisce direttamente sul RAAS, aliskiren non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza o in donne che pianificano una gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). I medici che prescrivono sostanze che agiscono sul RAAS devono avvisare le donne in età fertile sui rischi potenziali di queste sostanze durante la gravidanza. Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, il trattamento deve essere di conseguenza interrotto.

### Allattamento

Non è noto se aliskiren/metaboliti siano escreti nel latte materno. Nei ratti che allattavano, aliskiren era escreti nel latte. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Aliskiren non deve essere usato durante l'allattamento.

### Fertilità

Non vi sono dati clinici sulla fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Rasilez altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve considerare che con Rasilez possono occasionalmente verificarsi capogiri o sonnolenza.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi includono reazione anafilattica ed angioedema che sono stati riportati nell'esperienza post-marketing e che possono verificarsi raramente (meno di 1 caso ogni 1.000 pazienti). La più comune reazione avversa è la diarrea.

### Elenco tabulato delle reazioni avverse:

Aliskiren è stato valutato per la sicurezza in più di 7800 pazienti, inclusi 2300 trattati per più di 6 mesi e più di 1200 trattati per oltre 1 anno. Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente ed utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1

<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Raro:	Reazioni anafilattiche, reazioni di ipersensibilità
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Comune:	Capogiro
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Non nota:	Vertigine
<b>Patologie cardiache</b>	Non comune:	Palpitazioni, edema periferico
<b>Patologie vascolari</b>	Non comune:	Ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Non comune:	Tosse
	Non nota:	Dispnea
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune:	Diarrea
	Non nota:	Nausea, vomito
<b>Patologie epatobiliari</b>	Non nota:	Disordini epatici*, ittero, epatite, insufficienza epatica**
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Non comune:	Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazioni della mucosa orale, rash, prurito, orticaria
	Raro:	Angioedema, eritema
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Comune:	Artralgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Non comune:	Insufficienza renale acuta, compromissione della funzione renale
<b>Esami diagnostici</b>	Comune:	Iperkaliemia
	Non comune:	Aumento degli enzimi epatici
	Raro:	Diminuzione di emoglobina, diminuzione di ematocrito, aumento della creatinina plasmatica
	Non nota:	Iponatriemia

\*Casi isolati di disordini epatici con sintomi clinici ed evidenze di laboratorio di una più marcata disfunzione epatica.

\*\*Incluso un caso di 'insufficienza epatica fulminante' osservata nell'esperienza post-marketing, per la quale non si può escludere una correlazione con aliskiren.

## Descrizione di alcune reazioni avverse

### Reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche e angioedema.

Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Un numero di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associato alla somministrazione di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACEI o ARBs).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB.

Reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

### Disfunzione renale

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

### Risultati degli esami di laboratorio

Negli studi clinici controllati, variazioni clinicamente rilevanti dei normali parametri di laboratorio sono risultate associate alla somministrazione di aliskiren con frequenza non comune. Negli studi clinici su pazienti ipertesi Rasilez non ha avuto effetti clinicamente importanti sul colesterolo totale, sul colesterolo HDL (HDL-C), sui trigliceridi a digiuno, sulla glicemia a digiuno o sull'acido urico.

### Emoglobina ed ematocrito

Sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altre sostanze che agiscono sul RAAS, come ACEI e ARBs.

### Potassio sierico

Con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici.

### Popolazione pediatrica

Aliskiren è stato valutato per la sicurezza in uno studio randomizzato, in doppio cieco della durata di 8 settimane in 267 pazienti ipertesi di età da 6 a 17 anni, principalmente in sovrappeso/obesi, seguito da uno studio di estensione che comprendeva 208 pazienti trattati per 52 settimane. È stato condotto un ulteriore studio di estensione osservazionale non interventistico della durata di 52-104 settimane in 106 pazienti (nessun trattamento in studio somministrato) con l'obiettivo di valutare la sicurezza a

lungo termine su crescita e sviluppo nei bambini di età compresa tra 6 e 17 anni con ipertensione (primaria o secondaria) al basale nello studio principale, precedentemente trattati con aliskiren. La frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini sono state generalmente simili a quelle osservate negli adulti ipertesi. Dopo trattamento con aliskiren fino ad un anno in pazienti pediatrici di età da 6 a 17 anni non è stato osservato alcun impatto sfavorevole nel complesso clinicamente rilevante sulla base dello sviluppo fisico, valutato nei pazienti con ipertensione primaria o secondaria, e dello sviluppo neurocognitivo, valutato esclusivamente nei pazienti con ipertensione secondaria (19 pazienti: 9 precedentemente trattati con aliskiren e 10 precedentemente trattati con enalapril) (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Sono disponibili dati limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. La manifestazione più probabile di un sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren.

### Trattamento

Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica, si deve iniziare un trattamento di supporto.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa (< 2% della clearance orale). Pertanto, la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, inibitori della renina, codice ATC: C09XA02

### Meccanismo d'azione

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

### Effetti farmacodinamici

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il sistema renina-angiotensina (RAAS) nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri agenti che inibiscono il RAAS (ACEI e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri agenti antipertensivi. Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

## Efficacia e sicurezza clinica

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di aliskiren a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. Aliskiren è stato studiato in 1.864 pazienti di età pari o superiore a 65 anni e in 426 pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Gli studi effettuati con aliskiren in monoterapia hanno dimostrato una riduzione della pressione arteriosa confrontabile con quella di altre classi di agenti antipertensivi, ACEI e ARB compresi. Confrontato con un diuretico (idroclorotiazide), dopo 12 settimane di trattamento, Rasilez 300 mg ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 17,0/12,3 mmHg, rispetto alla riduzione di 14,4/10,5 mmHg che si ha con idroclorotiazide 25 mg.

Sono disponibili studi sulla terapia di associazione di aliskiren con il diuretico idroclorotiazide, il calcio-antagonista amlodipina e il beta-bloccante atenololo. Queste associazioni sono risultate ben tollerate. Aliskiren ha indotto un effetto di riduzione della pressione arteriosa additivo quando associato a idroclorotiazide. Nei pazienti che non hanno risposto adeguatamente al dosaggio di 5 mg del calcio-antagonista amlodipina, l'aggiunta di 150 mg di aliskiren ha prodotto una riduzione della pressione arteriosa simile a quella ottenuta aumentando la dose di amlodipina a 10 mg, ma ha causato una minore incidenza di edema (2,1% con aliskiren 150 mg/amlodipina 5 mg vs. 11,2% con amlodipina 10 mg).

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril alle dosi prescelte e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi anziani ( $\geq 65$  anni) e molto anziani (30%  $\geq 75$  anni) aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto una riduzione superiore statisticamente significativa della pressione (sistolica e diastolica) rispetto al placebo. Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione della pressione arteriosa con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani. In un'analisi aggregata (*pooled analysis*) dei dati di efficacia e sicurezza di studi clinici della durata fino a 12 mesi, non è stata trovata una differenza statisticamente significativa nella riduzione della pressione sanguigna tra aliskiren 300 mg e aliskiren 150 mg nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni).

Nei pazienti ipertesi obesi che non hanno risposto adeguatamente a idroclorotiazide 25 mg, la terapia di associazione con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione della pressione arteriosa additiva, confrontabile con la terapia di associazione con irbesartan 300 mg o amlodipina 10 mg.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. In pazienti con ipertensione non complicata trattati con aliskiren in monoterapia è stata osservata non comunemente (0,1%) un'eccessiva ipotensione. Anche in corso di terapia di associazione con altri agenti antipertensivi il riscontro di ipotensione è risultato

non comune (< 1%). Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione ischemica del ventricolo sinistro, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, come valutato sulla base del volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato verso placebo in 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia cronica (dimostrata da proteinuria e/o GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con o senza malattia cardiovascolare. Nella maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composito di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati finali dello studio hanno indicato un rapporto di rischio (*hazard ratio*) per l'end-point primario di 1,097 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95,4%: 0,987, 1,218, test a due code  $p=0,0787$ ). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi rispetto al placebo (38,2% versus 30,3%). In particolare si è osservato un aumento dell'incidenza di disfunzione renale (14,5% versus 12,4%), iperkaliemia (39,1% versus 29,0%), eventi correlati all'ipotensione (19,9% versus 16,3%) e ictus, evento previsto nell'endpoint (3,4% versus 2,7%). L'incremento dell'incidenza di ictus era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Aliskiren 150 mg (aumentato a 300 mg se tollerato) in aggiunta alla terapia convenzionale è stato valutato in uno studio randomizzato in doppio cieco controllato contro placebo su 1.639 pazienti con frazione di eiezione ridotta ospedalizzati per un episodio di scompenso cardiaco acuto (classe NYHA III-IV) emodinamicamente stabili al basale. L'endpoint primario era la morte cardiovascolare o la riospedalizzazione per scompenso cardiaco entro 6 mesi; gli endpoint secondari erano valutati entro 12 mesi.

Lo studio non ha dimostrato un beneficio di aliskiren quando somministrato in aggiunta alla terapia standard per scompenso cardiaco acuto e ha dimostrato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete mellito. I risultati dello studio indicano un effetto non significativo di aliskiren con un rapporto di rischio di 0,92 (intervallo di confidenza del 95%: 0,76-1,12;  $p=0,41$ , aliskiren vs placebo). Sono stati riportati effetti diversi del trattamento con aliskiren sulla mortalità complessiva entro 12 mesi a seconda del grado di diabete mellito. Nel sottogruppo dei pazienti con diabete mellito il rapporto di rischio era di 1,64 in favore del placebo (intervallo di confidenza del 95%: 1,15-2,23), mentre il rapporto di rischio nel sottogruppo dei pazienti senza diabete è stato di 0,69 in favore di aliskiren (intervallo di confidenza del 95%: 0,50-0,94); il valore-p per l'interazione era = 0,0003. È stato osservato nel gruppo di aliskiren un aumento dell'incidenza di iperkaliemia (20,9% contro 17,5%), compromissione renale/insufficienza renale (16,6% contro 12,1%) e ipotensione (17,1% contro 12,6%) in confronto al placebo e questo incremento era maggiore nei pazienti con diabete.

Aliskiren è stato valutato per il beneficio sulla mortalità e morbilità cardiovascolari in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con controllo attivo in 7.064 pazienti con scompenso cardiaco cronico e frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta, dei quali il 62% aveva una storia di

ipertensione. L'endpoint primario era composito di morte cardiovascolare e prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

In questo studio, aliskiren alla dose target di 300 mg è stato confrontato con enalapril alla dose target di 20 mg, in aggiunta alla terapia standard che includeva un betabloccante (ed un antagonista del recettore mineralcorticoide nel 37% dei pazienti) ed un diuretico al bisogno. Lo studio ha anche valutato la co-somministrazione di aliskiren ed enalapril. La durata media di follow-up era 3,5 anni. I risultati finali dello studio non hanno dimostrato statisticamente che aliskiren è risultato non inferiore ad enalapril rispetto all'endpoint primario, tuttavia in sostanza non c'erano differenze nei tassi di incidenza osservati tra aliskiren e enalapril (hazard ratio di 0,99 con intervallo di confidenza del 95%: 0,20-1,10). Non ci sono stati benefici significativi aggiungendo aliskiren ad enalapril (endpoint primario: hazard ratio di 0,93 con intervallo di confidenza del 95%: 0,85-1,03; p=0,1724, associazione verso enalapril). Gli effetti del trattamento erano simili in pazienti con diabete e con insufficienza renale. L'incidenza di ictus confermati non era significativamente diversa tra i gruppi aliskiren e enalapril (4,4% vs 4,0%; HR 1,12, 95% IC 0,848, 1,485) o tra i gruppi della associazione verso enalapril (3,7% vs 4,0%; HR 0,93, 95% IC 0,697, 1,251). L'incidenza di eventi avversi tendeva ad essere più alta in pazienti con diabete o con GFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, o con età ≥ 65 anni, tuttavia, non c'era alcuna differenza tra i pazienti trattati con aliskiren e quelli trattati con enalapril.

L'incidenza di alcuni eventi avversi era simile tra i gruppi aliskiren ed enalapril mentre si è verificato un aumento dell'incidenza di eventi avversi con la associazione di aliskiren ed enalapril: iperkalemia (21,4%, 13,2% e 15,9% rispettivamente per la associazione per aliskiren e per enalapril), compromissione renale/insufficienza renale (23,2%, 17,4% e 18,7%) ed eventi correlati ad ipotensione (27,0%, 22,3% e 22,4%).

Con la associazione di aliskiren ed enalapril, rispetto ad enalapril, si è verificato un aumento di incidenza statisticamente significativo di sincope nella popolazione complessiva (4,2% vs 2,8%, RR 1,51, 95% IC 1,11-2,05) e nei sottogruppi NYHA I/II (4,8% vs 3,0%, RR 1,62, 95% IC 1,14-2,29).

L'incidenza di fibrillazione atriale è stata dell'11,1%, 13,3% e 11,0% rispettivamente nei gruppi trattati con la associazione aliskiren e enalapril.

Incidenze statisticamente e significativamente più elevate di comparsa di scompenso cardiaco ed ictus ischemico sono state rilevate con aliskiren in confronto a enalapril in pazienti NYHA I/II con ipertensione e di comparsa di scompenso cardiaco cronico ed extrasistoli ventricolari in pazienti NYAIII/IV con ipertensione. Con l'associazione di aliskiren e enalapril ci sono state differenze statisticamente significative del tasso di angina instabile rispetto ad enalapril.

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nei risultati di efficacia o sicurezza nella sottopopolazione di pazienti anziani con una storia di ipertensione e scompenso cardiaco cronico di Classe I-II, rispetto alla popolazione totale dello studio.

### Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso trattamento attivo, che ha utilizzato elettrocardiografia standard e Holter, non è stato riportato alcun effetto sull'intervallo QT.

### Popolazione pediatrica

In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 8 settimane con aliskiren in monoterapia (3 gruppi di dose per categoria di peso [da ≥20 kg a <50 kg; da ≥50 kg a <80 kg; da ≥80 kg a ≤150 kg]: bassa- 6,25/12,5/25 mg/kg [0,13-0,31 mg/kg]; media 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg] e dose alta 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], con un ampio rapporto di dose tra i gruppi a dose bassa, media e alta [1:6:24]) in 267 pazienti pediatriche ipertesi di età da 6 a 17 anni, principalmente in sovrappeso/obesi, aliskiren ha diminuito la pressione del sangue misurata in ambito clinico (*office blood pressure*) e attraverso il monitoraggio continuo (*ambulatory blood pressure*) in maniera dose dipendente durante le 4 settimane iniziali della fase di dose finding dello studio (Fase 1).

Tuttavia, nella successiva fase di sospensione randomizzata dello studio della durata di 4 settimane (Fase 2), l'effetto di aliskiren è risultato sovrapponibile per tutti i gruppi di dose (bassa,  $p=0,8894$ ; media,  $p=0,9511$ ; alta,  $p=0,0563$ ) agli effetti osservati nei pazienti trasferiti al placebo. Le differenze medie tra aliskiren e placebo per i gruppi di dose bassa e media sono state  $<0,2$  mmHg. Il trattamento con aliskiren è stato ben tollerato in questo studio.

Questo studio è stato esteso con uno studio di 52 settimane in doppio cieco, randomizzato, per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di aliskiren rispetto ad enalapril in 208 pazienti pediatrici ipertesi di età da 6 a 17 anni (al basale nello studio precedente). La dose iniziale in ciascun gruppo è stata assegnata in base al peso secondo tre gruppi: da  $\geq 20$  a  $<50$  kg, da  $\geq 50$  a  $<80$  kg, e da  $\geq 80$  a  $\leq 150$  kg. Le dosi iniziali per aliskiren erano 37,5/75/150 mg nei gruppi a basso, medio e alto peso, rispettivamente. Le dosi iniziali per enalapril erano 2,5/5/10 mg nei gruppi a basso, medio e alto peso, rispettivamente. Era possibile la titolazione opzionale delle rispettive dosi del farmaco in studio al livello successivo di dose maggiore sulla base del peso raddoppiando la dose con ciascuna delle due titolazioni di dose permesse, fino a 600 mg (la dose più alta studiata negli adulti) per aliskiren e 40 mg per enalapril nel gruppo di peso da  $\geq 80$  a  $\leq 150$  kg, se necessario da un punto di vista medico per controllare la pressione sistolica media da seduti (ad esempio, la msSBP doveva essere inferiore al 90° percentile per età, genere ed altezza). Complessivamente, l'età media dei pazienti era 11,8 anni con il 48,6% dei pazienti nel gruppo di età 6-11 anni e il 51,4% nel gruppo di età 12-17 anni. Il peso medio era 68,0 kg con il 57,7% dei pazienti che aveva un BMI maggiore o uguale al 95° percentile per età e genere. Al termine di questo studio di estensione, le variazioni nella msSBP rispetto al basale sono risultate simili tra aliskiren ed enalapril (-7,63 mmHg vs. -7,94 mmHg) nel set di analisi completo. Tuttavia, la significatività del test di non inferiorità non è stata mantenuta quando l'analisi è stata effettuata sul set di analisi "per protocollo" nel quale la variazione della media dei minimi quadrati nella msSBP dal basale era -7,84 mmHg con aliskiren e -9,04 mmHg con enalapril. Inoltre, a causa della possibilità di aumento di titolazione se necessario da un punto di vista medico per controllare la msSBP, non si possono trarre conclusioni sulla posologia appropriata di aliskiren in pazienti di età da 6 a 17 anni.

Dopo il primo studio di estensione di 52 settimane, i pazienti pediatrici idonei di sesso maschile e femminile di età compresa tra 6 e 17 anni con ipertensione primaria o secondaria sono stati arruolati in uno studio di estensione osservazionale non-interventistico senza terapia della durata di 52-104 settimane disegnato per valutare crescita e sviluppo nel lungo-termine (LT) attraverso la misurazione di altezza e peso, con ulteriori valutazioni della funzione neurocognitiva e renale come misure di follow-up eseguite esclusivamente nei pazienti con ipertensione secondaria (19 pazienti: 9 precedentemente trattati con aliskiren e 10 precedentemente trattati con enalapril).

Non vi sono state differenze statisticamente significative nelle variazioni medie di peso, altezza o BMI tra i gruppi di trattamento dal Basale alla Visita 18 LT (Settimana 104) (analisi primaria).

Dopo 104 settimane (alla Visita 19 LT [Settimana 156]), si sono osservate, in entrambi i gruppi di trattamento, riduzioni rispetto al basale delle medie quadratiche minime (LS) di peso e indice di massa corporea, con una riduzione leggermente maggiore nel gruppo di trattamento con aliskiren rispetto al gruppo di trattamento con enalapril.

È stato osservato un aumento rispetto al basale delle medie LS di altezza dopo 104 settimane (alla Visita 19 LT [Settimana 156], pazienti con ipertensione secondaria) di entità superiore rispetto all'aumento osservato dopo 52 settimane (alla Visita 18 LT [Settimana 104], pazienti con ipertensione primaria), che è prevedibile in questi pazienti pediatrici in fase di crescita.

I risultati delle valutazioni neurocognitive hanno evidenziato qualche miglioramento nella maggior parte dei punteggi dei test, senza alcuna differenza significativa tra i gruppi di trattamento.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con aliskiren in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la  $C_{max}$  dell'85% e l'AUC del 70%. Allo stato stazionario i pasti con basso contenuto lipidico riducono la  $C_{max}$  del 76% e l'AUC<sub>0-tau</sub> del 67% nei pazienti ipertesi. Tuttavia, l'efficacia di aliskiren era simile quando assunto con un pasto leggero o a digiuno. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

### Trasportatori

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren.

### Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di Aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

### Biotrasformazione

Circa l'1,4% della dose orale complessiva viene metabolizzato. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4.

### Eliminazione

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (78%). In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è di circa 9 l/h.

### Linearità/Non linearità

L'esposizione ad aliskiren aumenta più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della  $C_{max}$ . Allo stato stazionario la non-linearità può essere più pronunciata. I meccanismi responsabili della deviazione dalla linearità non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

### Caratteristiche dei pazienti

Aliskiren, somministrato una volta al giorno, è un efficace trattamento antipertensivo nei pazienti adulti, indipendentemente da genere, età, indice di massa corporea ed etnia.

### Compromissione della funzione renale

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. In seguito a somministrazione di una singola dose, l'AUC e la  $C_{max}$  relative di aliskiren allo stato stazionario in soggetti con compromissione della funzione renale sono risultate variabili da 0,8 a 2 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani. Le variazioni osservate non sono comunque correlate alla gravità della compromissione renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale del trattamento nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Aliskiren non è raccomandato in pazienti con compromissione severa della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della C<sub>max</sub> inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione severa della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

#### Compromissione della funzione epatica

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata significativamente modificata nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa. Di conseguenza, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Rasilez nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a severa.

#### Pazienti anziani di 65 anni di età e oltre

L'AUC è maggiore del 50% nei soggetti anziani (> 65 anni) rispetto ai giovani. Sesso, peso ed etnia non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di aliskiren.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 pazienti pediatriche ipertesi da 6 a 17 anni di età trattati con dosi giornaliere di 2 mg/kg o 6 mg/kg di aliskiren somministrato in forma di granuli (3,125mg/compressa), i parametri farmacocinetici erano simili a quelli negli adulti. I risultati di questo studio non hanno suggerito un effetto significativo di età, peso corporeo o genere, sull'esposizione sistemica ad aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio di 8 settimane randomizzato, in doppio cieco con aliskiren in monoterapia in 267 pazienti pediatriche ipertesi di età da 6 a 17 anni, principalmente in sovrappeso/obesi, le concentrazioni di valle a digiuno di aliskiren al giorno 28 sono risultate comparabili con quelle osservate in altri studi in adulti e in bambini che avevano utilizzato dosi simili di aliskiren (vedere paragrafo 5.1).

I risultati di uno studio sulla MDR1 su tessuti umani in vitro suggeriscono un modello di maturazione del trasportatore MDR1 (P-gp) dipendente dall'età e dal tessuto. È stata osservata un'alta variabilità interindividuale dei livelli di espressione del mRNA (fino a 600 volte). L'espressione del mRNA della MDR1 epatica è risultata inferiore in maniera statisticamente significativa in campioni da feti, neonati e infanti fino a 23 mesi.

L'età alla quale il sistema trasportatore è maturo non può essere determinata. C'è una potenziale sovraesposizione ad aliskiren in bambini con un sistema MDR1 (P-gp) immaturo (vedere paragrafo "Trasportatori" sopra e paragrafi 4.2, 4.4 e 5.3).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di sicurezza farmacologia con aliskiren non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono congrui con il noto potenziale di irritazione locale (tratto gastrointestinale) o con gli effetti farmacologici attesi di aliskiren.

Non è stato riscontrato potenziale carcinogeno per aliskiren in uno studio a 2 anni nel ratto e in uno studio a 6 mesi nel topo transgenico. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1.500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi.

Sebbene aliskiren abbia un noto potenziale irritativo locale (tratto gastrointestinale), i margini di sicurezza ottenuti nell'uomo alla dose di 300 mg nel corso di uno studio su volontari sani sono stati considerati appropriati per valori di 9-11 volte in base alle concentrazioni fecali o di 6 volte in base

alle concentrazioni mucosali in confronto alla dose di 250 mg/kg/die nello studio di carcinogenesi nel ratto.

Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi effetto mutageno negli studi di mutagenesi *in vitro* e *in vivo*.

Studi di tossicità riproduttiva con aliskiren non hanno fornito alcuna evidenza di tossicità embriofetale o teratogenicità a dosi fino a 600 mg/kg/die nel ratto o 100 mg/kg/die nel coniglio. A dosi fino a 250 mg/kg/die nel ratto, la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale non sono stati influenzati. Le dosi nel ratto e nel coniglio determinano un'esposizione sistemica rispettivamente da 1 a 4 e 5 volte superiore a quella ottenuta con la massima dose raccomandata nell'uomo (300 mg).

#### Studi su animali giovani

In uno studio di tossicità giovanile in ratti di 8 giorni d'età, la somministrazione di aliskiren 100 mg/kg/die e 300 mg/kg/die (2,3 volte e 6,8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) è stata associata a mortalità elevata e morbidità severa. In un altro studio di tossicità giovanile in ratti di 14 giorni d'età, la somministrazione di aliskiren 300 mg/kg/die (8,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) è stata associata ad una mortalità ritardata. L'esposizione sistemica ad aliskiren in ratti di 8 giorni di età è stata >400 volte più alta rispetto ai ratti adulti. I risultati di uno studio meccanicistico hanno mostrato che l'espressione del gene MDR1 (P-gp) nei ratti giovani era significativamente minore rispetto ai ratti adulti. La maggior esposizione ad aliskiren nei ratti giovani sembra debba essere attribuita principalmente alla mancanza di maturazione di P-gp nel tratto gastrointestinale. Vi è pertanto un potenziale di sovraesposizione ad aliskiren nei pazienti pediatrici con sistema di deflusso MDR1 immaturo (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Crospovidone tipo A  
Magnesio stearato  
Cellulosa microcristallina  
Povidone, K-30  
Silice colloidale anidra  
Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa·s)  
Macrogol 4000  
Talco  
Ferro ossido nero (E 172)  
Ferro ossido rosso (E 172)  
Titanio diossido (E 171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Rasilez 150 mg compresse rivestite con film

Blister di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) – Alu:

Confezioni singole contenenti 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 compresse.

Confezioni singole contenenti 56x1 compresse in blister divisibili per dose unitaria.

Confezioni multiple contenenti 280 (20x14) compresse.

Confezioni multiple contenenti 98 (2x49x1) compresse in blister divisibili per dose unitaria.

### Rasilez 300 mg compresse rivestite con film

Blister di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) – Alu:

Confezioni singole contenenti 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 compresse.

Confezioni singole contenenti 56x1 compresse in blister divisibili per dose unitaria.

Confezioni multiple contenenti 280 (20x14) compresse.

Confezioni multiple contenenti 98 (49x2x1) compresse in blister divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Irlanda

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### Rasilez 150 mg compresse rivestite con film

EU/1/07/405/021-030

### Rasilez 300 mg compresse rivestite con film

EU/1/07/405/031-040

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2007

Data del rinnovo più recente: 22 maggio 2017

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Delpharm Milano S.R.L.,  
Via Carnevale, 1,  
Segrate (MI),  
20054,  
Italia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).