

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
Rasilez HCT 150 mg/25 mg compresse rivestite con film  
Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
Rasilez HCT 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 25 mg di lattosio (come monoidrato) e 24,5 mg di amido di frumento.

### Rasilez HCT 150 mg/25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 50 mg di lattosio (come monoidrato) e 49 mg di amido di frumento.

### Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 25 mg di lattosio (come monoidrato) e 24,5 mg di amido di frumento.

### Rasilez HCT 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 25 mg di idroclorotiazide.

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 50 mg di lattosio (come monoidrato) e 49 mg di amido di frumento.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

### Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore bianco, biconvessa, ovaloide con impresso "LCI" su un lato e "NVR" sull'altro.

### Rasilez HCT 150 mg/25 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore giallo pallido, biconvessa, ovaloide con impresso "CLL" su un lato e "NVR" sull'altro.

### Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore bianco violaceo, biconvessa, ovaloide con impresso "CVI" su un lato e "NVR" sull'altro.

## Rasilez HCT 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore giallo chiaro, biconvessa, ovaloide con impresso "CVV" su un lato e "NVR" sull'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

Rasilez HCT è indicato nei pazienti nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con aliskiren o idroclorotiazide in monoterapia.

Rasilez HCT è indicato come terapia sostitutiva nei pazienti adeguatamente controllati con aliskiren e idroclorotiazide, somministrati in concomitanza, allo stesso dosaggio dell'associazione.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose raccomandata di Rasilez HCT è una compressa una volta al giorno.

L'effetto antipertensivo si manifesta ampiamente entro 1 settimana e il massimo effetto si osserva in genere entro 4 settimane.

#### *Posologia in pazienti non adeguatamente controllati con aliskiren o idroclorotiazide in monoterapia*

Si raccomanda di individuare la dose efficace di ciascuno dei due componenti prima di passare alla associazione fissa. Quando clinicamente appropriato, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

Rasilez HCT 150 mg /12,5 mg può essere somministrato ai pazienti nei quali non viene raggiunto un adeguato controllo pressorio con 150 mg di aliskiren o 12,5 mg di idroclorotiazide in monoterapia.

Rasilez HCT 150 mg /25 mg può essere somministrato ai pazienti nei quali non viene raggiunto un adeguato controllo pressorio con 150 mg di aliskiren o 25 mg di idroclorotiazide in monoterapia o con Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg può essere somministrato ai pazienti nei quali non viene raggiunto un adeguato controllo pressorio con 300 mg di aliskiren o 12,5 mg di idroclorotiazide in monoterapia o con Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Rasilez HCT 300 mg /25 mg può essere somministrato ai pazienti nei quali non viene raggiunto un adeguato controllo pressorio con 300 mg di aliskiren o con 25 mg di idroclorotiazide in monoterapia o con Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg o con Rasilez HCT 150 mg/25 mg.

Se dopo 2-4 settimane di terapia il controllo pressorio non viene raggiunto, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di Rasilez HCT 300 mg/25 mg al giorno. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato in funzione della risposta clinica del paziente.

#### *Posologia come terapia sostitutiva*

Per praticità, i pazienti trattati con aliskiren e idroclorotiazide mediante compresse separate possono passare a una compressa di Rasilez HCT associazione fissa contenente la stessa dose dei principi attivi.

#### Popolazioni particolari

##### *Compromissione renale*

A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Rasilez HCT è controindicato nei pazienti con anuria e nei pazienti con compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Compromissione epatica*

Rasilez HCT è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa e deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata o nei pazienti con malattia epatica progressiva. Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

### *Anziani (oltre i 65 anni)*

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*

La sicurezza e l'efficacia di Rasilez HCT nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Rasilez HCT è controindicato in bambini dalla nascita a meno di 2 anni. Rasilez HCT non deve essere utilizzato in bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni a causa di problemi 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 HCT 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. L'uso di Rasilez HCT in questa popolazione non è raccomandato.

### Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' di acqua. Rasilez HCT 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 somministrazione contemporanea con succo di frutta e/o con bevande contenenti estratti vegetali (inclusi gli infusi di erbe) (vedere paragrafo 4.5).

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altri derivati della sulfonamide.
- Storia di angioedema con aliskiren.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Anuria.
- Compromissione renale severa ( $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ).
- Iponatremia, ipercalcemia, iperuricemia sintomatica e ipokaliemia refrattaria.
- Compromissione epatica severa.
- 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 HCT con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare  $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) (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 di impiego**

### Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC)

e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

#### Informazioni generali

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

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

In individui sensibili sono stati segnalati ipotensione, sincope, ictus, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta), 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 supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

#### Insufficienza cardiaca

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). Rasilez HCT deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca a causa di dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia.

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

#### Rischio di ipotensione sintomatica

Potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Rasilez HCT 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 HCT o il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico.

#### Squilibrio elettrolitico

Il trattamento con Rasilez HCT deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e compromissione prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide il trattamento con Rasilez HCT deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio. Sebbene con l'uso di diuretici tiazidici si possa sviluppare ipokaliemia, la terapia concomitante con aliskiren può ridurre l'ipokaliemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da abbondante diuresi, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adrenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Viceversa, nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze 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 (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Rasilez HCT, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Non c'è evidenza che Rasilez HCT riduca o prevenga l'iponatremia indotta dal diuretico. La deficienza di cloruro è in genere lieve e di solito non richiede trattamento.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria del calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico. Rasilez HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Rasilez HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

#### Compromissione renale e trapianto di rene

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Rasilez HCT è usato nei pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Rasilez HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale o anuria (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Non vi è esperienza in merito alla somministrazione di Rasilez HCT in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene. Rasilez HCT deve essere usato con cautela nei pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene a causa dei dati clinici limitati in materia di efficacia e sicurezza.

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 grave 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.

#### Compromissione epatica

Non sono disponibili dati con Rasilez HCT in pazienti con compromissione della funzione epatica. Rasilez HCT è controindicato nei pazienti con compromissione della funzione epatica severa e deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata o con malattia epatica progressiva. Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio iniziale (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

#### Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica e mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

### Stenosi dell'arteria renale e ipertensione renovascolare

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Rasilez HCT in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale, inclusa 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 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 co-somministrazione di aliskiren 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, Rasilez HCT 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.

### Lupus eritematoso sistemico

È stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico. In presenza di eventuali segni o sospetto clinico di lupus eritematoso sistemico, Rasilez HCT deve essere immediatamente interrotto e devono essere fornita una terapia e un monitoraggio appropriati fino alla risoluzione completa e prolungata dei segni e dei sintomi.

### Effetti sul metabolismo e sull'apparato endocrino

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali.

A causa del componente idroclorotiazide, Rasilez HCT è controindicato nell'iperuricemia sintomatica (vedere paragrafo 4.3). L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Rasilez HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Rasilez HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

#### Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Rasilez HCT, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

#### Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso

Sulfonamide e farmaci derivati da sulfonamide possono causare una reazione idiosincrasica avente come risultato effusione coroidale con difetto del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente entro ore o settimane dall'inizio del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'assunzione del farmaco. Può essere necessario considerare rapidi trattamenti medici o chirurgici nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

#### Generale

Un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

Reazioni di ipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in tutti i pazienti, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con allergia e asma.

#### Eccipienti

Rasilez HCT contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit assoluto di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Rasilez HCT contiene amido di frumento. L'amido di frumento in questo medicinale contiene livelli molto bassi di glutine (meno di 100 ppm) ed è molto improbabile che possa causare problemi se si soffre di morbo celiaco. Un'unità di dosaggio non contiene più di 100 microgrammi di glutine. Se si ha un'allergia al grano (diversa dal morbo celiaco) non si deve assumere questo medicinale. È necessario consultare il proprio medico prima di assumere questo medicinale.

#### 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 HCT 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 di interazione

### Informazioni sulle interazioni di Rasilez HCT

#### *Medicinali che influenzano i livelli sierici del potassio*

L'effetto dell'idroclorotiazide di deplezione del potassio è attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio di aliskiren. Tuttavia questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico potrebbe essere potenziato da altri medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G, derivati dell'acido salicilico). Al contrario, 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. Si consiglia cautela se si rende necessario la co-somministrazione con un agente che altera i livelli del potassio sierico (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

#### *Medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico*

Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico quando Rasilez HCT è somministrato con medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (ad es. glucosidi della digitale, antiaritmici).

#### *Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico e i FANS non selettivi*

I FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. I FANS possono anche indebolire l'azione diuretica e antipertensiva dell'idroclorotiazide.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e idroclorotiazide insieme ai FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la co-somministrazione di Rasilez HCT con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

#### *Altri medicinali antipertensivi*

L'effetto antipertensivo di Rasilez HCT può essere aumentato con l'uso concomitante di altri agenti antipertensivi. Di conseguenza si consiglia cautela in caso di co-somministrazione con un altro agente antipertensivo.

### Informazioni aggiuntive sulle interazioni di aliskiren

#### *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 (vedere paragrafo 4.2)*

#### *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 somministrazione concomitante di succo di pompelmo con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. La somministrazione concomitante 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. È 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 Rasilez HCT 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 Rasilez HCT.

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

I dati dello studio clinico 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 somministrazione contemporanea 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 somministrazione contemporanea 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. Si consiglia il monitoraggio di routine dei livelli di potassio nel caso in cui si rendesse necessaria la somministrazione contemporanea 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 somministrazione concomitante 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 co-somministrazione 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 sotto, "Inibitori del polipeptide di trasporto degli anioni organici (OATP)), 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) riducono 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. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di aliskiren con il succo di frutta o con bevande contenenti estratti vegetali, inclusi gli infusi di erbe.

#### *Interazioni farmacocinetiche 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 aliskiren compresa tra il 20% e il 30%. In caso di somministrazione con atorvastatina, l'AUC e la  $C_{max}$  di aliskiren allo stato stazionario sono aumentate del 50%. La co-somministrazione di aliskiren non influisce significativamente sulla farmacocinetica di atorvastatina, metformina o amlodipina. Non è quindi necessario un aggiustamento della dose di aliskiren o di questi medicinali co-somministrati.

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

#### *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 somministrazione contemporanea di 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 aliskiren.

#### *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" di cui sopra).

#### Informazioni aggiuntive sulle interazioni di idroclorotiazide

Quando co-somministrati, i seguenti medicinali possono interagire con i diuretici tiazidici:

##### *Litio*

La clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici, pertanto il rischio di tossicità da litio può essere aumentato dall'idroclorotiazide. La co-somministrazione di litio e di idroclorotiazide non è raccomandata. Se tale associazione si rendesse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

##### *Medicinali che possono indurre torsione di punta*

Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre torsione di punta, in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici.

##### *Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio*

L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla co-somministrazione di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. È indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

##### *Amine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)*

Idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso.

##### *Digossina o altri glicosidi digitalici*

Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale.

##### *Vitamina D e sali di calcio*

La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

##### *Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali)*

I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico (vedere paragrafo 4.4). La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata a idroclorotiazide.

##### *Beta bloccanti e diazossido*

L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

#### *Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta*

Può essere necessario aggiustare il dosaggio dei medicinali uricosurici in quanto idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfpirazone. La co-somministrazione di diuretici tiazidici, compresa idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

#### *Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica*

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico.

#### *Amantadina*

I tiazidici, compresa idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate da amantadina.

#### *Resine a scambio ionico*

L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose di idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni.

#### *Agenti citotossici*

I tiazidici, compresa idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori.

#### *Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti*

I tiazidici, compresa idroclorotiazide, potenziano l'azione dei rilassanti della muscolatura scheletrica come i derivati del curaro.

#### *Alcolici, barbiturici o narcotici*

La co-somministrazione di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica.

#### *Metildopa*

Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

#### *Agenti di contrasto iodati*

In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

## **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 quando usate durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi sugli animali non sono sufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico di

idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere usata nell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza effetti benefici sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata nell'ipertensione essenziale in donne in gravidanza ad eccezione di situazioni rare in cui non può essere utilizzato alcun altro trattamento.

Non sono stati condotti studi clinici specifici con questa associazione, pertanto Rasilez HCT 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). Il passaggio ad un opportuno trattamento alternativo deve essere attuato prima di una gravidanza pianificata. Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Rasilez HCT deve essere interrotto non appena possibile.

#### Allattamento

Non è noto se aliskiren sia escreto nel latte materno. Nel ratto è stato osservato che aliskiren viene escreto nel latte.

Idroclorotiazide viene escreta nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte.

L'uso di Rasilez HCT durante l'allattamento non è raccomandato. Se Rasilez HCT è usato durante l'allattamento, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile.

#### Fertilità

Non vi sono dati clinici sulla fertilità.

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

Rasilez HCT 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 HCT possono occasionalmente verificarsi capogiri o sonnolenza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Rasilez HCT è stata valutata in più di 3.900 pazienti, compresi oltre 700 pazienti trattati per oltre 6 mesi e 190 pazienti trattati per oltre 1 anno. L'incidenza di reazioni avverse non è stata associata con il sesso, l'età, l'indice di massa corporea, la razza o l'etnia. Il trattamento con Rasilez HCT ha determinato un'incidenza complessiva di reazioni avverse simile al placebo con dosaggi fino a 300 mg/25 mg. La più comune reazione avversa osservata con Rasilez HCT è la diarrea. Le reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti di Rasilez HCT (aliskiren e idroclorotiazide) e incluse nell'elenco tabulato delle reazioni avverse possono insorgere con Rasilez HCT.

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse di seguito elencate è definita 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). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse osservate con Rasilez HCT o con uno o entrambi i componenti in monoterapia sono incluse nella tabella sottostante. Per le reazioni avverse osservate con più di un componente di una associazione a dose fissa, la frequenza maggiore è elencata nella tabella

sottostante.

<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>	
Non nota	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Raro	Trombocitopenia, talvolta con porpora <sup>h</sup>
Molto raro	Agranulocitosi <sup>h</sup> , depressione del midollo osseo <sup>h</sup> , anemia emolitica <sup>h</sup> , leucopenia <sup>h</sup>
Non nota	Anemia aplastica <sup>h</sup>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro	Reazioni anafilattiche <sup>a</sup> , reazioni di ipersensibilità <sup>a,h</sup>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto comune	Ipokaliemia <sup>h</sup>
Comune	Iperuricemia <sup>h</sup> , ipomagnesiemia <sup>h</sup>
Raro	Ipercalcemia <sup>h</sup> , iperglicemia <sup>h</sup> , peggioramento dello stato metabolico diabetico <sup>h</sup>
Molto raro	Alcalosi ipocloremica <sup>h</sup>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Raro	Depressione <sup>h</sup> , disturbi del sonno <sup>h</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Raro	Cefalea <sup>h</sup> , parestesia <sup>h</sup>
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Raro	Compromissione della vista <sup>h</sup>
Non nota	Glaucoma acuto ad angolo chiuso <sup>h</sup> , effusione coroideale <sup>h</sup>
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non nota	Vertigine <sup>a</sup>
<b>Patologie cardiache</b>	
Comune	Capogiro <sup>a,h</sup>
Non comune	Palpitazioni <sup>a</sup> , edema periferico <sup>a</sup>
Raro	Aritmie cardiache <sup>h</sup>
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Ipotensione ortostatica <sup>h</sup>
Non comune	Ipotensione <sup>c,a</sup>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Tosse <sup>a</sup>
Molto raro	Distress respiratorio (compresa polmonite ed edema polmonare) <sup>h</sup>
Non nota	Dispnea <sup>a</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Diarrea <sup>c,a,h</sup> , diminuzione dell'appetito <sup>h</sup> , nausea e vomito <sup>a,h</sup>
Raro	Disturbi addominali <sup>h</sup> , stipsi <sup>h</sup>
Molto raro	Pancreatite <sup>h</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Raro	Colestasi intraepatica <sup>h</sup> , ittero <sup>a,h</sup>
Non nota	Disordini epatici <sup>a,*</sup> , epatite <sup>a</sup> , insufficienza epatica <sup>a,**</sup>

<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea <sup>a,h</sup>
Non comune	Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso sindrome di Stevens Johnson <sup>a</sup> , necrolisi epidermica tossica (TEN) <sup>a</sup> , reazioni della mucosa orale <sup>a</sup> , prurito <sup>a</sup>
Raro	Angioedema <sup>a</sup> , eritema <sup>a</sup> , reazioni da fotosensibilità <sup>h</sup>
Molto raro	Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo <sup>h</sup> , riattivazione di lupus eritematoso cutaneo <sup>h</sup> , vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica <sup>h</sup>
Non nota	Eritema multiforme <sup>h</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	Artralgia <sup>a</sup>
Non nota	Spasmo muscolare <sup>h</sup>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	Insufficienza renale acuta <sup>a,h</sup> , compromissione della funzione renale <sup>a</sup>
Non nota	Disfunzione renale <sup>h</sup>
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Comune	Impotenza <sup>h</sup>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non nota	Astenia <sup>h</sup> , piressia <sup>h</sup>
<b>Esami diagnostici</b>	
Molto comune	Aumento del colesterolo e dei trigliceridi <sup>h</sup>
Comune	Iperkaliemia <sup>a</sup> , iponatriemia <sup>c,a,h</sup>
Non comune	Aumento degli enzimi epatici <sup>a</sup>
Raro	Diminuzione dell'emoglobina <sup>a</sup> , diminuzione dell'ematocrito <sup>a</sup> , aumento della creatinina plasmatica <sup>a</sup> , glicosuria <sup>h</sup>

<sup>c</sup> Reazioni avverse osservate con Rasilez HCT

<sup>a</sup> Reazioni avverse osservate in monoterapia con aliskiren

<sup>h</sup> Reazioni avverse osservate in monoterapia con idroclorotiazide

\* 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 delle reazioni avverse selezionate

#### *Diarrea*

Per aliskiren la diarrea è una reazione avversa dipendente dalla dose. In studi clinici controllati, nei pazienti trattati con Rasilez HCT l'incidenza di diarrea è stata del 1,3% rispetto al 1,4% nei pazienti trattati con aliskiren o al 1,9% nei pazienti trattati con idroclorotiazide.

#### *Potassio sierico*

In un ampio studio clinico controllato verso placebo, gli effetti opposti di aliskiren (150 mg o 300 mg) e idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) sul potassio sierico si sono quasi bilanciati in molti pazienti. In altri pazienti, può predominare l'uno o l'altro effetto. Nei pazienti a rischio si devono effettuare ad intervalli appropriati determinazioni periodiche del potassio sierico per evidenziare un possibile squilibrio elettrolitico (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### Informazioni aggiuntive sui singoli componenti

Reazioni avverse precedentemente riportate con uno dei singoli componenti possono insorgere con Rasilez HCT anche se non sono state osservate negli studi clinici.



### *Aliskiren*

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificate 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 ARB).

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).

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

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

### *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 ARB.

### *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 per informazioni sull'uso pediatrico.

#### *Idroclorotiazide*

Idroclorotiazide è stata prescritta diffusamente per molti anni, frequentemente a dosaggi più elevati di quelli contenuti in Rasilez HCT. Le reazioni avverse elencate nella tabella sopra, contrassegnate con il riferimento "h", sono state riportate in pazienti trattati con i soli diuretici tiazidici, inclusa idroclorotiazide.

#### *Cancro cutaneo non melanoma*

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

#### 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

La manifestazione più probabile di un sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren.

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e a disidratazione causata da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici.

### 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 terminale (*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: C09XA52

Rasilez HCT è l'associazione di due principi attivi antipertensivi per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: aliskiren appartiene alla classe degli inibitori diretti della renina e idroclorotiazide a quella dei diuretici tiazidici. L'associazione di questi principi attivi con meccanismi d'azione complementari esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in maggior misura rispetto a ogni singolo principio attivo usato in monoterapia.

### Aliskiren

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

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il 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 (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (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 degli effetti sulla PRA non sono al momento note.

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 arteriosa 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 (12 mesi), ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia.

Sono disponibili studi sulla terapia in associazione di aliskiren con il diuretico idroclorotiazide, con il calcioantagonista amlodipina e con il beta bloccante atenololo. Queste associazioni sono state efficaci e ben tollerate.

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 pressoria 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 trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. 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 insufficienza cardiaca acuta (classe NYHA III-IV) emodinamicamente stabili al basale. L'endpoint primario era la morte cardiovascolare o la riospedalizzazione per insufficienza cardiaca 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 insufficienza cardiaca acuta 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 insufficienza cardiaca cronica 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 insufficienza cardiaca.

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 insufficienza cardiaca ed ictus ischemico sono state rilevate con aliskiren in confronto a enalapril in pazienti NYHA I/II con ipertensione e di comparsa di insufficienza cardiaca cronica 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 insufficienza cardiaca cronica di Classe I-II, rispetto alla popolazione totale dello studio.

#### Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo renale contorto distale. È stata osservata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito di legame primario per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di sodio cloruro (NaCl) nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del trasporto di Na<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup>, per competizione con il sito del Cl<sup>-</sup>, alterando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥50 000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ,.: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

### Aliskiren/idroclorotiazide

Negli studi clinici sono stati trattati con Rasilez HCT una volta al giorno più di 3.900 pazienti ipertesi.

Nei pazienti ipertesi la somministrazione di Rasilez HCT una volta al giorno ha determinato riduzioni dose-dipendenti della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica, che si sono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi. L'effetto antipertensivo si manifesta ampiamente entro 1 settimana e il massimo effetto è di solito osservato entro 4 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel corso del trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente dall'età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. L'effetto antipertensivo dopo una dose singola dell'associazione persiste per 24 ore. Dopo l'interruzione del trattamento con aliskiren (aliskiren in monoterapia o con idroclorotiazide), la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento (3-4 settimane) senza alcuna evidenza di effetto rebound.

Rasilez HCT è stato studiato nell'ambito di uno studio clinico controllato verso placebo che ha incluso 2.762 pazienti ipertesi con pressione arteriosa diastolica  $\geq 95$  mmHg e  $< 110$  mmHg (pressione arteriosa basale media di 153,6/99,2 mmHg). In questo studio, Rasilez HCT nelle dosi comprese tra 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg ha prodotto riduzioni, dose-dipendenti, della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) rispettivamente da 17,6/11,9 mmHg a 21,2/14,3 mmHg rispetto alla riduzione di 7,5/6,9 mmHg ottenuta con il placebo. Il maggior effetto di riduzione pressoria di queste associazioni fisse è risultato significativamente maggiore anche delle dosi rispettive di aliskiren e di idroclorotiazide somministrate in monoterapia. L'associazione di aliskiren e di idroclorotiazide neutralizza l'aumento reattivo di PRA causato dall'idroclorotiazide.

Quando è stato somministrato in pazienti ipertesi con pressione arteriosa marcatamente elevata (pressione arteriosa sistolica  $\geq 160$  mmHg e/o pressione arteriosa diastolica  $\geq 100$  mmHg), Rasilez HCT nelle dosi comprese tra 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg somministrate senza incremento graduale dalla monoterapia ha dimostrato di controllare i valori della pressione arteriosa sistolica/diastolica ( $< 140/90$  mmHg) in modo significativamente maggiore rispetto alle rispettive monoterapie. In questa popolazione, Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg hanno prodotto una riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica, dose dipendente, da 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg, valori significativamente superiori alle rispettive monoterapie. La sicurezza della terapia di associazione è risultata paragonabile a quella osservata con le rispettive monoterapie indipendentemente dalla gravità dell'ipertensione o dalla presenza o meno di addizionali rischi cardiovascolari. Con la terapia di associazione l'ipotensione e gli eventi avversi correlati sono stati non comuni senza un aumento dell'incidenza nei pazienti anziani.

In uno studio su 880 pazienti randomizzati che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con aliskiren 300 mg, l'associazione di aliskiren/idroclorotiazide 300 mg/25 mg ha prodotto riduzioni della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 15,8/11,0 mmHg, valori che sono risultati significativamente superiori a quelli ottenuti con aliskiren 300 mg in monoterapia. In uno studio su 722 pazienti randomizzati che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con idroclorotiazide 25 mg, l'associazione di aliskiren/idroclorotiazide 300 mg/25 mg ha prodotto riduzioni della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 16,78/10,7 mmHg, valori che sono risultati significativamente superiori a quelli ottenuti con idroclorotiazide 25 mg in monoterapia.

In un altro studio clinico sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di Rasilez HCT anche in 489 pazienti ipertesi obesi che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con idroclorotiazide 25 mg (pressione arteriosa sistolica/diastolica basale 149,4/96,8 mmHg). In questa popolazione difficile da trattare, Rasilez HCT ha prodotto una riduzione della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) di 15,8/11,9 mmHg rispetto alla riduzione di 15,4/11,3 mmHg ottenuta con irbesartan/idroclorotiazide, di 13,6/10,3 mmHg ottenuta con amlodipina/idroclorotiazide e di 8,6/7,9 mmHg ottenuta con idroclorotiazide in monoterapia, con un profilo di sicurezza paragonabile a quello dell'idroclorotiazide in monoterapia.

In uno studio su 183 pazienti randomizzati con ipertensione grave (pressione arteriosa diastolica media misurata in posizione seduta  $\geq 105$  e  $< 120$  mmHg), il regime di trattamento con aliskiren e l'aggiunta opzionale di idroclorotiazide 25 mg si è mostrato sicuro ed efficace nel ridurre la pressione arteriosa.

## Popolazione pediatrica

In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di 8 settimane con aliskiren somministrato in monoterapia (3 gruppi di dose per categoria di peso [da  $\geq 20$  kg a  $< 50$  kg; da  $\geq 50$  kg a  $< 80$  kg; da  $\geq 80$  kg a  $\leq 150$  kg]: basso dosaggio 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; medio dosaggio 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg]; e alto dosaggio 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], con un ampio rapporto di dosi tra i gruppi a basso, medio e alto dosaggio [1:6:24]) in 267 pazienti pediatriche ipertesi di età compresa tra 6 e 17 anni, per lo più in sovrappeso/obesi, durante la fase iniziale dello studio per la definizione del dosaggio della durata di 4 settimane (Fase 1), aliskiren ha abbassato la pressione arteriosa misurata in sede ambulatoriale o presso lo studio medico in maniera dose-dipendente. Nella fase successiva dello studio della durata di 4 settimane (Fase 2) di ritiro randomizzato, tuttavia, l'effetto di aliskiren si è sovrapposto agli effetti osservati nei pazienti passati a placebo in tutti i gruppi di dosaggio (basso,  $p = 0,8894$ ; medio,  $p = 0,9511$ ; alto,  $p = 0,0563$ ). Le differenze medie tra aliskiren e placebo per i gruppi a basso e medio dosaggio erano  $< 0,2$  mmHg. In questo studio il trattamento con aliskiren è stato ben tollerato.

Questo studio è stato esteso tramite uno studio randomizzato, in doppio cieco, di 52 settimane per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di aliskiren rispetto a enalapril in 208 pazienti pediatriche ipertesi di età compresa tra 6 e 17 anni (al basale nello studio precedente). La dose iniziale in ciascun gruppo è stata assegnata in base al peso, per il quale sono stati creati 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 di aliskiren erano, rispettivamente, 37,5/75/150 mg nei gruppi di peso basso, medio e alto. Le dosi iniziali di enalapril erano, rispettivamente, 2,5/5/10 mg nei gruppi di peso basso, medio e alto. Se necessario da un punto di vista medico, ovvero per controllare la pressione arteriosa sistolica media da seduto (ovvero la msSBP doveva essere inferiore al 90° percentile per età, sesso e altezza), è stata resa possibile la titolazione facoltativa delle rispettive dosi di farmaco dello studio passando al livello di dose successivo, sulla base del peso più alto, raddoppiando la dose con ciascuna delle due titolazioni di dose consentite, fino a 600 mg (dose massima studiata negli adulti) per aliskiren e 40 mg per enalapril nel gruppo di peso tra  $\geq 80$  e  $\leq 150$  kg. Complessivamente, l'età media dei pazienti era di 11,8 anni con il 48,6% dei pazienti nel gruppo di età 6-11 anni e di 51,4% nel gruppo di età 12-17 anni. Il peso medio era di 68,0 kg, con il 57,7% dei pazienti aventi un IMC maggiore di o uguale al 95° percentile per età e sesso. Al termine di questo studio di estensione, nel gruppo completo di analisi le variazioni nella msSBP rispetto al basale si sono dimostrate simili sia con aliskiren che con enalapril (-7,63 mmHg rispetto a -7,94 mmHg). Tuttavia, la rilevanza del test di non inferiorità non si è mantenuta quando l'analisi è stata eseguita nel gruppo "per-protocol", ove il valore quadratico medio minimo di variazione nella msSBP rispetto al basale è stato -7,84 mmHg con aliskiren e -9,04 mmHg con enalapril. Inoltre, vista la possibilità di aumentare la titolazione se necessario da un punto di vista medico, ovvero per il controllo della msSBP, non è possibile trarre alcuna conclusione in merito alla posologia appropriata di aliskiren in pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni.

Dopo il primo studio di estensione di 52 settimane, i pazienti pediatriche 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 previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rasilez HCT in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Aliskiren

#### 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 ed eliminazione

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (recupero della dose orale radioattiva = 91%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. 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 circa 9 L/h.

#### Linearità

L'esposizione ad aliskiren aumenta poco 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  $C_{max}$ . I meccanismi responsabili della deviazione dalla proporzionalità della dose non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 pazienti pediatrici 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.

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" e paragrafi 4.2, 4.4 e 5.3).

### Idroclorotiazide

#### Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita ( $t_{max}$  circa 2 ore). Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose.

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente è 4-8 L/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), prevalentemente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori ai livelli plasmatici.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

L'idroclorotiazide è eliminata principalmente come composto immodificato. L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è escreta come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

#### Aliskiren/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale delle compresse di Rasilez HCT, la concentrazione plasmatica di picco è raggiunta in media entro 1 ora per aliskiren e 2,5 ore per idroclorotiazide.

La percentuale e l'estensione dell'assorbimento di Rasilez HCT sono equivalenti alla biodisponibilità di aliskiren e di idroclorotiazide somministrati come singola monoterapia. Si sono osservati effetti del cibo paragonabili per Rasilez HCT e per le singole monoterapie.

#### Caratteristiche dei pazienti

Rasilez HCT, somministrato una volta al giorno, è un efficace trattamento antipertensivo in pazienti adulti, indipendentemente dal sesso, età, indice di massa corporea ed etnia.

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata modificata in modo significativo nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Di conseguenza non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Rasilez HCT nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Non sono disponibili dati su pazienti con compromissione epatica grave trattati con Rasilez HCT. Rasilez HCT è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con compromissione renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC.

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (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  $C_{max}$  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 grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di Rasilez HCT nei pazienti anziani. Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Non sono disponibili dati di farmacocinetica su Rasilez HCT nella popolazione pediatrica.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di sicurezza farmacologica 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 gli effetti farmacologici attesi di aliskiren.

Non è stato riscontrato potenziale carcinogeno per aliskiren in uno studio di 2 anni nel ratto e in uno studio di 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).

Le valutazioni precliniche per supportare la somministrazione di idroclorotiazide nell'uomo comprendono saggi di genotossicità *in vitro* e studi di tossicità riproduttiva e di carcinogenicità nei roditori. Per l'idroclorotiazide sono disponibili approfonditi dati clinici che sono riportati nei relativi paragrafi.

Le evidenze osservate negli studi di tossicità a 2 e a 13 settimane sono risultate consistenti con quelle osservate in precedenza per aliskiren o idroclorotiazide in monoterapia. Non sono state osservate nuove evidenze inattese rilevanti per l'uso nell'uomo. Nello studio di tossicità a 13 settimane nel ratto si è osservato un aumento della vacuolazione cellulare della zona glomerulosa nella ghiandola

surrenale. L'evidenza è stata osservata in animali trattati con idroclorotiazide ma non negli animali in trattamento con solo aliskiren o con il veicolo. Non vi sono prove di un potenziamento di questa evidenza con l'associazione fissa di aliskiren/idroclorotiazide in quanto risulta apparire solo con un grado minimo di gravità in tutti gli animali.

#### 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**

#### Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

##### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone, tipo A  
Lattosio monoidrato  
Amido di frumento  
Povidone, K-30  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra  
Talco

##### Rivestimento:

Talco  
Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa·s)  
Macrogol 4000  
Titanio diossido (E171)

#### Rasilez HCT 150 mg/25 mg compresse rivestite con film

##### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone, tipo A  
Lattosio monoidrato  
Amido di frumento  
Povidone, K-30  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra  
Talco

Rivestimento:

Talco

Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa·s)

Macrogol 4000

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Crospovidone, tipo A

Lattosio monoidrato

Amido di frumento

Povidone, K-30

Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

Talco

Rivestimento:

Talco

Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa·s)

Macrogol 4000

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido nero (E172)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Crospovidone, tipo A

Lattosio monoidrato

Amido di frumento

Povidone, K-30

Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

Talco

Rivestimento:

Talco

Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa·s)

Macrogol 4000

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

## **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**

Blisters di PA/Alu/PVC – Alu:

Confezioni singole contenenti 7, 14, 28, 30, 50 o 56 compresse.

Confezioni multiple contenenti 90 (3 confezioni da 30), 98 (2 confezioni da 49) o 280 (20 confezioni da 14) compresse.

Blisters di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) – Alu:

Confezioni singole contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 compresse.

Confezioni singole (blister divisibile per dose unitaria) contenenti 56 x 1 compresse.

Confezioni multiple contenenti 280 (20 confezioni da 14) compresse.

Confezioni multiple (blister divisibile per dose unitaria) contenenti 98 (2 confezioni da 49 x 1) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed 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 HCT 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
EU/1/08/491/001-020

Rasilez HCT 150 mg/25 mg compresse rivestite con film  
EU/1/08/491/021-040

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
EU/1/08/491/041-060

Rasilez HCT 300 mg/25 mg compresse rivestite con film  
EU/1/08/491/061-080

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

Data della prima autorizzazione: 16 Gennaio 2009

Data del rinnovo più recente: 27 agosto 2018

## 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>

Agenzia Italiana del Farmaco

## **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

Noden Pharma DAC  
D'Olier Chambers  
16A D'Olier Street  
Dublin 2  
Irlanda

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **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 definiti 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*, paragrafo 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 per i 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).