

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RASILEZ® 150 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Aliskiren hemifumarat 165.75 mg (150 mg aliskirene eşdeğer bazda)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tabletler.

Açık pembe renkli, bikonveks, yuvarlak, bir yüzünde 'IL', diğer yüzünde 'NVR' basılı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RASILEZ, esansiyel hipertansiyonun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

RASILEZ için önerilen doz, günde bir kez 150 mg'dır. Kan basıncı yeterli derecede kontrol edilemeyen hastalarda doz, günde bir kez 300 mg'a çıkarılabilir.

Rasilez tek başına veya diğer antihipertansif ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi günde bir kez 150 mg ile başlatıldıktan sonra, 2 hafta içinde büyük ölçüde maksimum etkinin %85-90'ı oluşur.

Uygulama şekli:

RASILEZ tek başına ya da başka antihipertansif ajanlarla kombine edilerek kullanılabilir. RASILEZ, hafif bir öğün ile birlikte günde bir kez ve tercihen her gün aynı saatte alınmalı, yüksek yağ içerikli besinler ile birlikte alınmamalıdır. RASILEZ, greyluft suyu ile birlikte alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek Yetmezliği: Böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) bulunan hastalarda aliskiren bazlı tedavi durdurulmalı ve aliskirenle yeni bir tedaviye başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği: Hafif ila ciddi derecede karaciğer bozukluğu (bkz. bölüm 5.2) olan hastalarda başlangıç dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon: Güvenlilik ve etkililikle ilgili verilerin yetersiz olması nedeniyle RASİLEZ'in çocuklarda ve 18 yaşın altındaki erişkinlerde kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda başlangıç dozunun ayarlanması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

RASİLEZ,

- Etkin madde aliskirene ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı alerjisi olanlarda,
- Aliskiren ile anjiyoödem öyküsünde,
- Herediter ya da idiyopatik anjiyoödemde,
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde (bkz. bölüm 4.6)
- Aliskirenin, yüksek potense sahip Pgp inhibitörü olan siklosporin ve diğer potent Pgp inhibitörleri (kinidin) ile eşzamanlı kullanımı (bkz. Bölüm 4.5),
- Aliskiren ile birlikte kullanıldığında mikrozomal enzim inhibisyonu yaparak aliskirenin kan seviyesini artıran ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin, telitromisin, eritromisin ve amiodaron ile birlikte kullanımı,
- Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda, aliskirenin Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB) veya Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı,
- Böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) bulunan hastalarda aliskirenin ARB veya ADE inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Renin-anjiyotensin aldosteron sistemini (RAS) inhibe eden diğer ilaçları kullanmakta olan hastalar ve/veya renal fonksiyonları azalmış ve/veya diyabeti olanlar, aliskiren tedavisi süresince artmış bir hiperkalemi riski altındadırlar.

Aliskiren, ciddi konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (New York Kalp Birliği [NYHA] fonksiyonel sınıf III-IV).

Şiddetli ve inatçı diyare olması durumunda RASİLEZ tedavisi durdurulmalıdır.

Anafilaktik reaksiyonlar ve anjiyoödem:

RAS üzerinde rol oynayan diğer ajanlarla olduğu gibi, aliskiren ile tedavi gören hastalarda da anjiyoödem ya da anjiyoödeme işaret eden semptomlar (yüz, dudaklar, boğaz ve/veya dilde şişme) gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları ve anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz., Bölüm 4.8).

Pazarlama sonrası deneyimden bilinmeyen sıklıkta anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Aşırı duyarlılığa yatkın hastalarda özel dikkat gereklidir. Hastalar tedaviyi derhal bırakmalı ve alerjik reaksiyonu düşündüren tüm belirtileri (özellikle nefes alma veya yutkunmada güçlük, yüzde, uzuvlarda, gözlerde, dudaklarda veya dilde şişlik) hekimlerine bildirme konusunda bilgilendirilmelidir. Uygun tedavi ve takip önlemleri başlatılmalıdır.

Bu hastaların bir kısmı anjiyoödem öyküsü ya da anjiyoödeme işaret eden semptomlara sahiptir; bazı vakalarda bu durum, RAS blokerleri ADE inhibitörleri ya da ARB'ler de dahil olmak üzere anjiyoödeme neden olabilen diğer ilaçların kullanımını takiben ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Anjiyoödem öyküsü olan hastaların, aliskiren ile tedavi sırasında anjiyoödem gelişme riski artabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8). Dolayısıyla, anjiyoödem öyküsü olan hastalara aliskiren reçete edilirken dikkatli olunmalı ve bu tip hastalar özellikle tedavinin başlangıcında olmak üzere tedavi sırasında (bkz. Bölüm 4.8) yakından takip edilmelidir.

Anjiyoödem gerçekleşirse, RASILEZ derhal kesilmeli; belirti ve semptomlar için tam ve kesin bir çözüm oluşana kadar uygun tedavi ve izleme sağlanmalıdır. Gırtlığın tutulumunda adrenalin uygulanmalıdır. Ayrıca, hava yolu sürekliliğinin sağlanması için gerekli önlemler alınmalıdır.

Semptomatik Hipotansiyon Riski:

Aşağıdaki durumlarda RASILEZ tedavisine başlandıktan sonra semptomatik hipotansiyon ortaya çıkabilir:

- Belirgin hacim tükenmesi olan hastalar veya
- Tuz tükenmesi olan hastalar veya
- RAAS üzerinde etkide bulunan diğer ajanlarla birlikte aliskirenin kullanılması (bkz. bölüm 8 Etkileşim)

Hacim veya tuz tükenmesi; RASILEZ uygulanmadan önce düzeltilmeli ya da tedaviye yakın tıbbi gözetim altında başlanmalıdır.

Önceden renal bozukluğu olan hastalar :

Klinik çalışmalarda RASILEZ; şiddetli böbrek yetmezliği (kadınlarda kreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/L}$ ya da 1.70 mg/dl ve erkeklerde ≥ 177 $\mu\text{mol/L}$ ya da 2.00 mg/dl ve/veya tahmini glomerüler filtrasyon oranı (GFR) < 30 ml/dak), diyaliz öyküsü, nefrotik sendrom ya da renovasküler hipertansiyonu olan hastalarda araştırılmamıştır.

Şiddetli renal bozukluğu (GFR < 30 mL/dak) olan hastalarda tek başına veya RAS üzerinde etki gösteren diğer bir ajanla eşzamanlı aliskiren kullanımından kaçınılmalıdır.

RAS üzerine etkili diğer ajanlarda olduğu gibi, böbrek yetmezliğine zemin hazırlayan hipovolemi (örneğin; kan kaybı, şiddetli ve uzun süren ishal, uzun süren kusma v.b. nedeniyle), kalp, karaciğer ya da böbrek hastalığı gibi koşulların varlığında, aliskiren dikkatle kullanılmalıdır. Pazarlama sonrası deneyimde, aliskiren kullanan risk taşıyan hastalarda, tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü olabilen akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Böbrek yetmezliği ile ilişkili herhangi bir belirtigörüldüğünde, aliskiren derhal kesilmelidir.

Renal arter stenozu olan hastalar:

Tek ya da çift taraflı renal arter stenozu olan veya yalnız bir böbrekte stenozu bulunan hastalarda RASILEZ kullanımına ilişkin herhangi bir kontrollü klinik veri mevcut değildir.

Ancak, RAS üzerinde rol oynayan diğer ajanlarla olduğu gibi, renal arter stenozu olan hastalar aliskiren ile tedavi edildiğinde, akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere renal fonksiyon bozukluğu için artmış bir risk söz konusudur. Bu nedenle, bu hastalarda dikkatli olunmalıdır. Böbrek yetmezliği gerçekleşirse, tedavi kesilmelidir. RAS'ı etkileyen diğer ilaçlar tek taraflı

veya çift taraflı renal arter stenozu olan hastalarda kan üresi ve serum kreatinini artırdığından, bu hastalarda dikkat gösterilmelidir.

Renal fonksiyon bozukluğu / Serum elektrolit değişiklikleri açısından risk:

RAS üzerinde etki gösteren diğer ajanlar ile olduğu gibi, aliskiren serum potasyum, kreatinin ve kan üre azotunu artırabilir. Serum potasyumundaki artışlar RAS üzerinde etki gösteren diğer ajanlar ve seçici siklooksijenaz-2 inhibitörlerinin (COX-2 inhibitörleri) eşzamanlı kullanımı veya NSAİİ'lerin kullanılması ile alevlenebilir. Diyabetli hastalar aliskiren tedavisi sırasında hiperkalemi açısından artmış bir risk taşımaktadır (bkz. Bölüm 4.5.).

Aliskiren ve diğer RAS ajanlarını veya NSAİİ'leri eşzamanlı olarak kullanan hastalarda ya da önceden mevcut olan renal bozukluk, diyabet veya hipovalemi, kalp yetmezliği ya da karaciğer hastalığı gibi renal fonksiyon bozukluğuna yatkınlaştıran diğer hastalıkları olan hastalarda renal fonksiyonda kötüleşme meydana gelebilir.

Rasilez ile tedavinin başlangıcında ve ardından periyodik olarak olası elektrolit (potasyum) dengesizliklerini tespit etmek üzere yakın serum elektrolit takibi önerilmektedir.

Orta güçte Pgp inhibitörleri:

300 mg aliskirenin 200 mg ketokonazol ya da 240 mg verapamil ile eşzamanlı olarak uygulanması aliskiren EAA (eğri altı alan)'sında sırasıyla %76 ve %97 artışa yol açmıştır. Bu nedenle aliskiren, ketokonazol ya da verapamil gibi orta dereceli Pgp inhibitörleri ile birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler:

Steroidal olmayan antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler):

Yetersiz renal fonksiyonu olan bazı hastalarda (susuz kalmış hastalar ya da yaşlı hastalar), aliskirenin NSAİİ'lerle eş zamanlı kullanımı, olası akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere, renal fonksiyonda genellikle geri dönüşlü olan daha ileri bozulmalarla sonuçlanabilir. Bu nedenle, aliskirenin NSAİİ'lerle kombinasyonu, özellikle yaşlılarda dikkat gerektirmektedir. Eşzamanlı NSAİİ uygulaması aliskiren dahil RAS üzerinde etki gösteren ajanların antihipertansif etkisini azaltabilir.

Potasyum ve potasyum tutucu diüretikler:

RAS'ı etkileyen diğer ilaçların kullanımıyla elde edilen deneyime dayanılarak, potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuz katkıları ya da serum potasyum düzeylerini yükseltebilecek diğer ilaçların (ör. heparin) aliskiren ile eş zamanlı kullanımı serum potasyum düzeylerinde yükselmeye sebep olabilir. Eş zamanlı ilaç kullanımı gerektiğinde dikkat edilmesi tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAS) İkili Blokajı :

Aliskirenin, ADE inhibitörleri veya ARB'ler gibi RAS üzerinde etki gösteren diğer ajanlarla eşzamanlı olarak kullanımı, monoterapi ile karşılaştırıldığında, hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonundaki değişiklikler (akut böbrek yetmezliği dahil) açısından artmış bir riskle ilişkilendirilmiştir. Aliskiren ve RAS'yi etkileyen başka ajanlar alan hastalarda kan basıncı, böbrek fonksiyonu ve elektrolitlerin takip edilmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.5)

Tip 2 diyabetik hastalarda aliskirenin bir ARB veya bir ADE inhibitörü ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 5) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımdan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5) .

Furosemid:

Aliskiren ve furosemidin oral yoldan eşzamanlı olarak uygulanmasının, aliskiren farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır; fakat furosemide olan maruziyet azalmıştır. Aliskiren (300 mg/gün) furosemid (20 mg/gün) ile birlikte uygulandığında, furosemidin EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %28 ve %49 oranında düşmüştür. Kalp yetmezliği olan hastalarda, eşzamanlı aliskiren (300 mg/gün) uygulaması, oral furosemidin (60 mg/gün) plazma AUC ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %17 ve %25 azaltmış ve 24 saatlik üriner furosemid atılımını %29 düşürmüştür. Aliskiren (300 mg/gün) ve furosemidin (60 mg/gün) birlikte uygulanması sırasında, tek başına furosemid ile karşılaştırıldığında üriner sodyum atılımı ve idrar hacmi ilk 4 saat içinde sırasıyla %31 ve %24 azalmıştır. Aliskiren 150 mg/gün ile furosemid farmakokinetiği ve etkililiğinde daha küçük değişiklikler gözlenmiştir ve bunlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Aliskiren 150 mg veya 300 mg ile eşzamanlı uygulama ile karşılaştırıldığında tek başına furosemid uygulaması sırasında kararlı durumda toplam idrar hacmi ve 24 saatlik dönemde üriner sodyum atılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmemiştir. Tek başına furosemid ile tedavi edilmiş hastaların kilosu (ortalama = 83.4 kg) ile karşılaştırıldığında furosemid ve aliskirenle (150 mg aliskirenle ortalama = 83.6 ve 300 mg aliskirenle ortalama = 84.6 kg) eşzamanlı olarak tedavi edilmiş hastaların kilosunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir. Bu nedenle hem aliskiren hem de furosemid ile tedavi edilen hastalarda furosemid veya aliskiren tedavisi başlatılırken veya dozu ayarlanırken furosemidin etkilerinin izlenmesi önerilmektedir.

Farmakokinetik etkileşimler:

RASILEZ'in, hipertansiyon ve diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlarla bilinen bir klinik etkileşimi bulunmamaktadır.

Klinik farmakokinetik çalışmalarda araştırılan bileşikler arasında asenokumarol, atenolol, selekoksib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat, ramipril ve hidroklorotiyazid yer almaktadır. Bu bileşiklerle herhangi bir etkileşim tanımlanmamıştır.

Aliskirenin valsartan (\downarrow %28), metformin (\downarrow %28), amlodipin (\uparrow %29) ya da simetidin (\uparrow %19) ile birlikte uygulanması, aliskirenin C_{maks} ya da EAA değerinde %20 ila %30 arasında değişikliğe neden olmuştur. Atorvastatin ile birlikte uygulandığında, kararlı durumdaki aliskiren EAA ve C_{maks} değerleri %50 oranında artış göstermiştir. Aliskiren ile birlikte uygulama, atorvastatin, valsartan, metformin ya da amlodipinin farmakokinetik özellikleri üzerinde anlamlı bir etkiye yol açmamıştır. Sonuç olarak, aliskiren ya da aliskirenle birlikte uygulanan ilaçlar için doz ayarlaması gerekli değildir. Diğer yandan aliskiren bir ARB veya bir ADE inhibitörü ile eşzamanlı uygulanacağı zaman dikkatli olunması gerekmektedir .

Digoksin ve verapamilin biyoyararlanımı, RASILEZ ile hafif düşebilir.

İlk veriler, irbesartanın RASILEZ için EAA ve C_{maks} değerlerini düşürebileceğini düşündürmektedir.

P glikoprotein etkileşimleri:

Klinik öncesi çalışmalarda, MDR1/Mdr1a/1b (Pgp)'nin aliskirenin intestinal Emilimi ve safrayla atılımına katılan en önemli dışa pompalama sistemi (efluks pompası) olduğu saptanmıştır. Yapılan bir klinik çalışmada, Pgp'nin bir indükleyicisi olan rifampisin aliskiren biyoyararlanımını yaklaşık %50 azaltmıştır. Pgp uyarıcıları (St. John's Wort, rifampisin) bu nedenle RASILEZ'in biyoyararlanımını azaltabilir. Aliskiren için araştırılmamış olmasına

rağmen, Pgp'nin ayrıca çeşitli maddelerin dokuya alımını kontrol ettiği ve Pgp inhibitörlerinin plazmaya karşı doku konsantrasyonu oranını artırabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, Pgp inhibitörleri doku düzeylerini plazma düzeylerinden daha fazla artırabilir. Pgp bölgesindeki ilaç etkileşimleri için potansiyel, muhtemelen bu taşıyıcının inhibisyon derecesine bağlı olacaktır.

Güçlü Pgp inhibitörleri:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan tek dozlu bir ilaç etkileşim çalışması, siklosporinin (200 ve 600 mg) aliskiren 75 mg'ın C_{maks} değerini yaklaşık 2.5 katına, EAA değerini ise yaklaşık 5 katına çıkardığını göstermiştir. Artış daha yüksek aliskiren dozlarında daha fazla olabilir. Sağlıklı gönüllülerde itrakonazol (100 mg) aliskirenin (150 mg) EAA ve C_{maks} değerini sırasıyla 6.5 ve 5.8 kat artırır. Bu nedenle, aliskirenin güçlü Pgp inhibitörleriyle eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Orta güçte Pgp inhibitörleri:

Aliskiren'in (300 mg) ketokonazol (200 mg) ya da verapamil (240 mg) ile birlikte uygulanması aliskiren EAA'sında sırasıyla %76 ve %97 artışa yol açmıştır. 240 mg verapamilin 300 mg oral tek doz aliskiren ile birarada kullanılması aliskirenin EAA ve C_{maks} değerlerini 2 katına kadar yükseltmiştir. Ketokonazol ya da verapamil varlığında aliskirenin plazma düzeylerindeki değişikliğin, aliskiren dozu iki katına çıkarıldığında elde edilecek aralık içinde olması beklenmektedir; 600 mg ya da önerilen en yüksek dozun iki katına kadar olan aliskiren dozlarının kontrollü klinik çalışmalarda iyi tolere edildiği saptanmıştır. Yine de Pgp inhibitörlerinin doku konsantrasyonlarını plazma konsantrasyonlarından daha fazla artırması beklenmektedir. Klinik öncesi çalışmalar aliskiren ve ketokonazolün birlikte uygulanmasının aliskirenin gastrointestinal emilimini artırıp, safra atılımını azalttığını göstermiştir. Bu nedenle, aliskiren ketokonazol ya da diğer orta güçte Pgp inhibitörleri (klaritromisin, telitromisin, eritromisin, amiodaron) ile uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Pgp substratları ya da zayıf inhibitörleri:

Atenolol, digoksin ya da simetidin ile ilgili herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir. Atorvastatin (80 mg) ile uygulandığında kararlı durum aliskiren (300 mg) EAA ve C_{maks} değerleri %50 artmıştır.

CYP 450 etkileşimleri:

Aliskiren, CYP450 izoenzimlerini (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A) inhibe etmez. Aliskiren, CYP3A4'ü indüklemeyebilir. Bu nedenle aliskirenin bu enzimler tarafından inhibe edilen, indüklenen veya metabolize edilen ilaçlarla etkileşimi beklenmemektedir. Aliskiren sitokrom P450 enzimleri tarafından minimum düzeyde metabolize edilir. Bu nedenle, CYP450 izoenzimlerinin inhibisyonu veya induksiyonu nedeniyle de etkileşimler beklenmemektedir. Ancak, CYP3A4 inhibitörleri aynı zamanda sıklıkla Pgp'yi etkiler. Bu nedenle, ayrıca Pgp'yi inhibe eden CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanması sırasında artmış aliskiren maruziyeti beklenebilir (bkz. aşağıdaki P-glikoprotein etkileşimler).

Organik anyon taşıyıcı polipeptid (OATP) inhibitörleri

Klinik öncesi çalışmalar aliskirenin organik anyon taşıyıcı polipeptidlerin bir substratı olabileceğine işaret etmektedir. Dolayısıyla eşzamanlı uygulama sırasında OATP inhibitörleri ve aliskiren arasındaki etkileşimler için bir potansiyel mevcuttur (bkz. Greyfurt suyu ile etkileşim).

Greyfurt suyu:

Aliskirenle birlikte greyfurt suyunun birlikte alınması aliskirenin EAA ve C_{maks} değerlerinde azalmaya sonuçlanmıştır. 150 mg aliskirenle birlikte alındığında, aliskiren EAA'sında %61 azalmaya ve 300 mg aliskirenle birlikte alındığında aliskiren EAA'sında %38 azalmaya neden

olmuştur. Bu azalmanın nedeni büyük olasılıkla, gastrointestinal kanalda greyfurt suyunun OATP’i inhibe etmesidir. Dolayısıyla terapötik başarısızlık riski nedeniyle Rasilez ile birlikte ve tedavi boyunca greyfurt suyu alınmamalıdır.

Varfarin:

Aliskirenin, varfarinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Gıda alımı:

Yüksek yağ içerikli besinlerin RASILEZ emilimini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C (İlk Trimester), D (2. ve 3. Trimester).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RAS üzerinde etkili olan herhangi bir ilacı reçete eden sağlık profesyonelleri, çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlara bu ajanların gebelik sırasındaki olası risklerini anlatmalıdırlar. Tedavisi sırasında gebelik tespit edilirse RASILEZ derhal kesilmelidir.

Gebelik dönemi

Aliskirenin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. RASILEZ, sıçanlarda ya da tavşanlarda teratojenik değildir (bkz. bölüm 5.3). RAS üzerinde doğrudan etkili olan diğer ilaçların, ciddi fetal malformasyonlar ve yenidoğan ölümleriyle ilişkili olduğu görülmüştür. RASILEZ, RAS üzerinde doğrudan etkili olan tüm ilaçlar gibi, gebeliğin birinci trimesteri sırasında kullanılmamalıdır ve gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Aliskirenin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. RASILEZ, emziren sıçanların sütüne geçmiştir. Bu nedenle emziren annelerde önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Aliskirenin insan fertilitesi üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Sıçanlarda 250 mg/kg/güne kadar dozlarda üremeyi, prenatal gelişimi ve postnatal gelişimi etkilenmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç kullanırken ya da makine işletirken, herhangi bir antihipertansif tedavi sırasında nadiren baş dönmesi ya da yorgunluk görülebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik Profilinin Özeti:

RASILEZ 2300’den fazlası 6 aydan uzun bir süre, 1200’den fazlası 1 yıldan uzun bir süre tedavi görmüş olan 7800’den fazla hastada güvenlilik açısından değerlendirilmiştir. Advers olayların insidansı ile cinsiyet, yaş, vücut kütle indeksi, ırk ya da etnik köken arasında ilişki

gözlenmemiştir. RASILEZ ile tedavi, 300 mg'a kadarki plaseboya benzer bir advers olay genel insidansı ile sonuçlanmıştır. Advers olaylar genellikle hafif ve geçici nitelikte olmuş ve

tedavinin kesilmesini ender olarak gerektirmiştir. En sık görülen advers ilaç reaksiyonu ishaldir.

Öksürük insidansının plasebo (%0.6) ve RASILEZ (%0.9) ile tedavi edilen hastalarda benzer olduğu gözlenmiştir.

Klinik çalışmalarda gözlenen advers ilaç reaksiyonları:

Klinik çalışmalarda gözlenen advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Kullanılan MedDRA versiyonu 15.1'dir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiye derecesine göre sıralanmış olup, her bir advers ilaç reaksiyonu için ilgili sıklık kategorisi aşağıdaki tanımlamaları temel almaktadır (CIOMS III):

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın:

Hiperkalemi

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın:

İshal

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan:

Deri döküntüsü

Seyrek:

Anjiyoödem

Kardiyak bozukluklar

Yaygın:

Baş dönmesi

Yaygın olmayan:

Palpitasyon

Kas – İskelet sistemi ve bağ doku bozuklukları

Yaygın:

Artralji

Laboratuvar test anormallikleri:

Kontrollü klinik çalışmalarda, standart laboratuvar parametrelerinde meydana gelen değişikliklerin RASILEZ uygulamasıyla ender olarak ilişkili olduğu görülmüştür. Hipertansif hastalarda yapılan klinik çalışmalarda RASILEZ'in, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C), açlık trigliseridi, açlık glukoz ve ürik asit düzeyleri üzerinde

klirik açıdan 6nemli bir etki g6stermediği saptanmıştır.

Hemoglobin ve hematokrit:

Hemoglobin ve hematokrit değerlerinde k6uk d6şuşler (ortalama d6şuşler sırasıyla yaklaşık 0.05 mmol/l ve 0.16 hacim y6zdesi) g6zlenmiştir. Tedavinin anemi nedeniyle kesildiği hiçbir hasta olmamıştır. Bu etki, RAS 6zerinde etkili olan ADE inhibit6rleri ve ARB'ler gibi diğer ajanlarla da g6r6lmektedir.

Serum potasyum:

Tek başına RASILEZ ile tedavi edilen esansiyel hipertansiyonlu hastalarda serum potasyum d6zeylerindeki artışların 6nemsiz olduğu ve ender olarak gerçekleştiği g6zlenmiştir. Ancak, diyabetik bir pop6lasyonda yapılan ve RASILEZ'in bir ADE İnhibit6r6 ile kombinasyon halinde kullanıldığı bir çalışmada, serum potasyum d6zeylerindeki artışların daha sık ortaya çıktığı g6r6lm6řt6r (%5.5) (bkz. B6l6m 4.3).

Bu nedenle, RASILEZ kullanımı s6resince b6brek hastalığı ve kalp yetmezliğinde elektrolitlerin ve renal fonksiyonların takibi 6nerilir. (bkz. B6l6m 4.4).

Spontan raporlar ve literat6r vakalarından gelen advers ilaç reaksiyonları (sıklığı bilinmeyen):

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, pazarlama sonrası deneyimde Rasilez ile spontan vaka raporları ve literat6r vakaları yoluyla elde edilmişlerdir. Bu reaksiyonlar, b6y6kl6đ6 kesin olmayan bir pop6lasyondan isteğe bağlı olarak bildirilmiş olup, sıklıklarının g6venilir bir şekilde hesaplanması m6mk6n olmadığından sıklık sınıfı "bilinmiyor" şeklinde tanımlanmıştır.

Kullanılan MedDRA Versiyonu 15.1'dir. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA içinde sistem organ sınıflarına g6re listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları, en sık g6r6len advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına g6re aşağıda sıralanmıştır.

İmm6n sistem bozuklukları

Anafilaktik reaksiyonlar

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

6rtiker

Kardiyak bozukluklar

Periferik 6dem

Vask6ler bozukluklar

Hipotansiyon

Hepatobiliyer bozukluklar

Karaciğer bozukluğu*

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Stevens Johnson sendromu toksik epidermal nekroliz (TEN) ve oral mukozal reaksiyonlar dahil olmak 6zere şiddetli kutan6z advers reaksiyonlar (SCAR'lar)

Prurit

Eritem

Renal ve 6riner bozukluklar

B6brek fonksiyon bozukluğu

B6brek yetmezliği

Tetkikler

Kan kreatininde artış

Karaciğer enzimlerinde artış

* Klinik semptomlar ve daha belirgin karaciğer disfonksiyonuna işaret eden laboratuvar kanıtı ile birlikte izole karaciğer bozukluğu vakaları

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımıyla ilgili olarak elde bulunan veriler sınırlıdır. Doz aşımının en olası göstergesi, aliskirenin antihipertansif etkisiyle ilgili olarak ortaya çıkan hipotansiyondur. Hipotansiyon görüldüğü takdirde destekleyici tedaviye başlanmalıdır.

Son evre böbrek hastalığı olan ve hemodiyaliz gören hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, aliskirenin diyaliz klirensinin düşük olduğu belirlenmiştir (oral klerensin <2'si). Bu nedenle diyaliz aliskiren doz aşımının tedavisi için yeterli değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Renin inhibitörü

ATC kodu: C09XA02

Renin enzimini inhibe eden aliskiren, RAS'ı aktivasyon noktasında inhibe ederek anjiyotensinojenden anjiyotensin I dönüşümünü ve anjiyotensin II düzeylerini düşürür.

Anjiyotensin II'nin kronik artışları uç organ hasarı ile ilişkili infalamsiyon ve fibrozise ait belirteç ve medyatörlerin artışı ile sonuçlanır. Anjiyotensin II ayrıca renin salınımını baskılar, ve bu da sisteme negatif geribildirim sağlar. RAS'ı inhibe eden diğer ajanlar (ADEI ve (ARB)'ler plazma renin aktivitesinde (PRA) kompanse edici bir yükselişe neden olurken, aliskiren tedavisi hipertansif hastalarda PRA'yı %50-80 oranında düşürür. Aliskiren, diğer antihipertansif ajanlarla kombine edildiğinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Artmış PRA, normotansif ve hipertansif hastalarda, kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür.

Hipertansiyon

Hipertansif hastalarda günde bir kez 150 mg ve 300 mg dozlarda RASILEZ uygulanması hem sistolik, hem de diyastolik kan basıncında, 300 mg dozda diyastolik yanıt için tepe noktası %98'e varan (sabahın erken saatlerinde de yararını sürdürerek) 24 saatlik doz aralığının tamamını kapsayan doza bağlı bir azalma oluşturmuştur. Maksimum kan basıncı düşürücü etkinin %85-90'ı 2 hafta sonra gözlenmiştir. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve etnik kökenden bağımsız olarak kan basıncını düşürücü etki uzun süreli tedavide de devam etmiştir. RASILEZ, 65 yaş ve üzerindeki 1864 hastada ve 75 yaş üzerindeki 426 hastada çalışılmıştır.

RASILEZ monoterapi çalışmaları ADEI ve ARB gibi diğer antihipertansif ajanlar ile benzer kan basıncı düşürücü etki oluşturduğunu göstermiştir. Bir diüretikle [hidroklorotiyazid (HCTZ)] karşılaştırıldığında, 12 haftalık tedaviden sonra RASILEZ 300 mg sistolik/diyastolik kan basıncını 17.0/12.3 mmHg düşürmüş, 25 mg HCTZ ise 14.4/10.5 mmHg düşürmüştür. Diyabetik hipertansif hastalarda RASILEZ monoterapisi güvenli ve etkili bulunmuştur.

Bir diüretik olan HCTZ'e, ADEI inhibitörü ramiprile, kalsiyum kanal blokleri amlodipine, ARB valsartana ve beta blokör atenolole RASILEZ'in eklenecek yapıldığı kombinasyon tedavisi çalışmaları mevcuttur. Bu kombinasyonlar iyi tolere edilmiştir. RASILEZ, HCTZ ve ramiprile eklendiğinde kan basıncını düşürmede ilave etki sağlamıştır. 5 mg amlodipine

yeterli yanıt vermeyen hastalarda, RASILEZ 150 mg eklenmesi amlodipin dozunun 10 mg'a yükseltilmesine benzer bir etki sağlamış, ancak ödem insidansı daha düşük olmuştur (aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg ile %2.1 iken amlodipin 10 mg ile %11.2). Valsartanla kombine edilen RASILEZ, ilave antihipertansif etki göstermiştir.

Esansiyel hipertansiyonu olan 901 yaşlı hasta (≥ 65 yaş) üzerinde gerçekleştirilen 9 aylık bir eşit etkinlik çalışmasında aliskiren bazlı tedavinin etkililik ve güvenliliği ramipril bazlı tedavi ile karşılaştırılmıştır. 12. haftada HCTZ (12.5 mg/gün ya da 25 mg/gün) ve 22. haftada amlodipin (5 mg/gün ya da 10 mg/gün) ile ilave yardımcı tedaviyle birlikte 36 hafta boyunca 150 mg/gün veya 300 mg/gün aliskiren ya da 5 mg/gün veya 10 mg/gün ramipril uygulanmıştır. 12 haftalık dönemde aliskiren monoterapisi sistolik/diyastolik kan basıncını 14.0/5.1 mmHg düşürmüştür; diğer yandan ramipril için bu değerler 11.6/3.6 mmHg'dır ve elde edilen bulgular seçilen dozajlarda aliskirenin ramiprile eşit etkin olduğu yönündeki hipotezle tutarlıdır; sistolik ve diyastolik kan basıncındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Tolerabilite her iki tedavi grubunda da benzerdir; bununla birlikte öksürük aliskiren rejimiyle karşılaştırıldığında ramipril rejiminde daha sık (%14.2'ye karşılık %4.4) bildirilmiştir; ishal ise ramipril rejimiyle karşılaştırıldığında aliskiren rejiminde daha yaygındır (%6.6'ya karşılık %5.0).

754 hipertansif yaşlıda (≥ 65 yaş) ve çok yaşlı hastalarda (%30 ≥ 75 yaş) yapılan 8 haftalık bir çalışmada, 75 mg, 150 mg ve 300 mg dozlarda uygulanan aliskiren, plasebo ile karşılaştırıldığında kan basıncında (hem sistolik hem de diyastolik) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bir azalma sağlamıştır. 150 mg aliskirenle karşılaştırıldığında 300 mg aliskirenle ilave kan basıncı düşürücü etki tespit edilmemiştir. Bu üç doz yaşlı ve çok yaşlı hastalarda iyi tolere edilmiştir.

Orta ila şiddetli hipertansiyonu olan hastalar üzerinde yapılan, çift kör, randomize, aktif kontrollü bir çalışmada, 1181 hasta üzerinde etkililik değerlendirilmiştir; günde bir kere amlodipin 10 mg ve HCTZ 25 mg ile birlikte aliskiren 300 mg uygulaması 37.9/20.6 mmHg (sistolik/diyastolik) gibi istatistiksel olarak anlamlı ortalama kan basıncı azalması sağlamıştır; aliskiren/amlodipin kombinasyonu (300/10 mg) ile bu değer 31.4/18.0 mmHg, aliskiren/hidroklorotiyazid kombinasyonu (300/25 mg) ile 28.0/14.3 mmHg ve amlodipin/hidroklorotiyazid (10/25 mg) kombinasyonu ile 30.8/17.0 mmHg olmuştur.

Şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda (SBP ≥ 180 mmHg) aliskiren, hidroklorotiyazid ve amlodipin üçlü kombinasyonu için kan basıncındaki azalma 49.5/22.5 mmHg olmuştur; bu değer aliskiren/hidroklorotiyazid kombinasyonu (300/25 mg) ile 33.2/14.3 mmHg, amlodipin/hidroklorotiyazid (10/25 mg) kombinasyonu ile 39.9/17.8 mmHg ve aliskiren/amlodipin (300/10 mg) kombinasyonu ile 38.1/17.6 mmHg olmuştur. Aliskiren/amlodipin/hidroklorotiyazid kombinasyonu genel olarak iyi tolere edilmiştir ve en yaygın bildirilen advers etki periferik ödemdir.

25 mg hidroklorotiyazid ile yeterli yanıt alınamayan obez hipertansif hastalarda, RASILEZ 300 mg ile yapılan ekleme tedavisi kan basıncında irbesartan 300 mg ya da amlodipin 10 mg ile yapılan ekleme tedavisine benzer ilave bir azalma sağlamıştır. Diyabetik hipertansif hastalarda, ramiprile eklenen RASILEZ, kan basıncında ilave bir azalma sağlamış, öksürük insidansı RASILEZ ve ramipril kombinasyonunda (%1.8) ramiprile (%4.7) göre daha az olmuştur.

Kontrollü klinik çalışmalarda tedavi edilen hastalarda, ilk doz hipotansiyonu ve nabız hızı üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Tek başına RASILEZ ile tedavi edilen komplike olmayan hipertansiyon hastalarında aşırı hipotansiyon nadiren görülmüştür (%0.1). Diğer antihipertansif ajanlarla yapılan kombinasyon tedavileri süresince de hipotansiyon nadir görülmüştür ($< \%1$). Tedavinin kesilmesiyle kan basıncı birkaç hafta içinde kademeli olarak

başlangıç düzeylerine dönmüş ve kan basıncı ya da PRA için herhangi bir rebound etki görülmemiştir.

Tümü standart tedavi gören, hafif stabil kalp yetmezliği olan 302 hastayla yapılan 3 aylık bir çalışmada RASILEZ 150 mg'ın ilavesi iyi tolere edilmiştir. B-tipi natriüretik peptid (BNP) düzeyleri RASILEZ kolunda plaseboya kıyasla %25 azalmıştır. Ancak bu azalmanın klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

İskemik sol ventriküler fonksiyon bozukluğu olan 820 hasta üzerinde gerçekleştirilen 36 haftalık bir çalışmada, sol ventriküler sistol sonu hacmi ile yapılan değerlendirmeye göre, arka plan tedavinin üzerine plasebo ile karşılaştırıldığında aliskiren ile ventriküler yeniden modellenmede değişiklik tespit edilmemiştir.

Kardiyovasküler ölüm, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış, tekrar eden kalp krizi, inme ve resüsitasyon yapılmış ani ölüm için kombine oranlar aliskiren ve plasebo grubunda benzer olmuştur. Diğer yandan aliskiren alan hastalarda, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında hiperkalemi, hipotansiyon ve renal fonksiyon bozukluğu oranları anlamlı oranda daha yüksektir.

Aliskirenin uzun süreli gastrointestinal (GI) güvenlik ve tolerabilitesi en az 50 yaşındaki, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda yapılan 54 haftalık, randomize, çift kör, aktif kontrollü (ramipril) bir çalışmada değerlendirilmiştir. Kolonoskopi ile değerlendirildiği üzere, ramipril 10 mg/güne kıyasla aliskiren 300 mg/günle bir yıllık tedaviyi takiben 1.03 değerinde genel bir nispi risk ile, bileşik sonlanım noktası veya bileşenlerinin (hiperplastik polipler, inflamatuvar polipler, adenomatöz polipler ve karsinom) herhangi biri için nispi riskte istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Bileşik sonlanım noktasının nispi riskinin iki katına çıkarılması (birincil çalışma sonucu) $p < 0.0001$ ile hariç tutulmuştur. Mukozal hiperplazi skorları, displazi skoru ve inflamasyon şiddeti başlangıçta düşük olup, her iki tedavi grubunda da herhangi bir artış gözlenmemiştir. Sonuç olarak; aliskirenin kolorektum üzerinde herhangi bir patolojik etkisi tespit edilmemiştir.

RASILEZ'in mortalite ve kardiyovasküler morbidite üzerindeki ve hedef organ hasarına karşı yararlı etkileri şu an için bilinmemektedir.

Kardiyak elektrofizyoloji

Standart ve Holter elektrokardiyografinin kullanıldığı randomize, çift kör, plasebo ve aktif kontrollü bir çalışmada QT aralığı üzerinde herhangi bir etki bildirilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Aliskiren bir renin inhibitörüdür ve esansiyel hipertansiyonun tedavisinde kullanılır. Aliskiren beyaz ila hafif sarımsı arası renkli bir tozudur. Fosfat tamponunda ve n-oktanolde çözünür, suda çokça çözünür.

Emilim:

Aliskiren doruk plazma konsantrasyonlarına oral emilimi takiben 1-3 saat sonra ulaşır. Aliskirenin mutlak biyoyararlanımı %2-3'tür. Yüksek yağ içerikli öğünler C_{maks} değerini %85'e ve EAA değerini %70'e kadar düşürmektedir. Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına günde bir kez uygulamayı takiben 5-7 gün içinde ulaşılır ve kararlı durum düzeyleri başlangıç dozunda elde edilenlerin yaklaşık iki katıdır.

Dağılım:

İntravenöz uygulamayı takiben kararlı durumdaki ortalama dağılım hacmi olan yaklaşık 135

litredir; bu da aliskirenin damardışı bölgeye büyük ölçüde dağıldığını göstermektedir. Aliskirenin, plazma proteinlerine bağlanma oranı orta düzeydedir (%47-51) ve konsantrasyondan bağımsızdır.

Biyotransformasyon:

Ortalama yarı ömür yaklaşık 40 saattir (34-41 saat aralığında). Toplam oral dozun yaklaşık %1.4'ü CYP 3A4 ile metabolize olur.

Eliminasyon:

Aliskirenin büyük kısmı (%78), değişikliğe uğramamış ilaç halinde dışkı yoluyla atılır. Oral uygulamayı takiben dozun yaklaşık %0.6'sı idrarla atılır. İntravenöz uygulamayı takiben, ortalama plazma klerensi yaklaşık 9 litre/saat olarak saptanmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

75 ila 600 mg doz aralığında tek doz uygulamasından sonra dozdaki 2 katlık artış, EAA ve C_{maks} 'da sırasıyla yaklaşık 2.3 ve 2.6'lık bir artış meydana getirir. Kararlı durumda iken doğrusal olmama durumu daha belirgin olabilir. Doğrusallıktan sapmada sorumlu olan mekanizmalar teşhis edilmemiştir. Emilim bölgesindeki ya da hepatobiliyer klerens yolağındaki taşıyıcıların doyunluğa erişmesi muhtemel bir mekanizma olabilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Aliskirenin farmakokinetik özellikleri, çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmiştir. Tek doz uygulamasını takiben ve kararlı durumda, aliskirenin bağıl EAA ve C_{maks} değerlerinin böbrek yetmezliği olan hastalarda, sağlıklı deneklerdeki düzeyin 0.8 ila 2 katı arasında değiştiği görülmüştür. Ancak gözlenen bu değişikliklerle böbrek yetmezliğinin şiddeti arasında korelasyon bulunmamıştır. Hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıçta doz ayarlaması gerekli değildir, fakat şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda RASILEZ dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2)

Son evre böbrek hastalığı olan ve hemodiyaliz gören hastalarda aliskirenin farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında 300 mg'lık tek bir oral aliskiren dozunun uygulanması aliskiren farmakokinetiğinde çok küçük değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (C_{maks} 'taki değişim 1.2 kattan düşük; EAA'daki artış en fazla 1.6 kat). Hemodiyalizin zamanlaması son evre böbrek hastalarında aliskiren farmakokinetiğini anlamlı oranda değiştirmemiştir. Bu nedenle hemodiyaliz gören son evre böbrek hastalarında doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda aliskirenin farmakokinetik özellikleri anlamlı düzeyde etkilenmemiştir. Dolayısıyla, hafif ve şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda başlangıç dozunun ayarlanması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:

RASILEZ'in çocuklarda ve 18 yaşın altındaki erişkinlerde kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

EAA yaşlı hastalarda (>65 yaş) gençlere göre %50 daha yüksektir. Yaşlı hastalarda başlangıç dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

İrk:

İrk farklılığı aliskiren farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan bir etki göstermemektedir.

Cinsiyet:

Cinsiyet farklılığı aliskiren farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan bir etki göstermemektedir.

Kilo:

Kilo farklılığı aliskirenin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan bir etki göstermemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite:

Karsinojenik potansiyel, sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmayla ve transgenik farelerde yapılan 6 aylık bir çalışmayla değerlendirilmiştir. Herhangi bir karsinojenik potansiyel saptanmamıştır. 1500 mg/kg/gün dozda sıçanlarda kaydedilen bir kolon adenomu ve bir çekum adenokarsinomu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Marmoset maymunlarında yapılan sonraki bir 104 haftalık oral toksisite çalışmasından elde edilen bulgular 10 ve 20 mg/kg/günlük dozlarda gastrointestinal sistemde tedavi ile ilişkili bir histopatolojik değişiklik oluşmadığını göstermiştir. Aliskirenin iritasyon potansiyeli olduğu bilinmesine karşın, insanlarda sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışma sırasında 300 mg dozda elde edilen güvenlilik sınırları, sıçanlardaki karsinojenik çalışmalarındaki 250 mg/kg/gün ile karşılaştırıldığında fekal konsantrasyonlara göre 9-11 kat ya da mukoza konsantrasyonlarına göre 6 kat için uygun kabul edilmiştir.

Mutajenite:

In vitro ve *in vivo* mutajenite çalışmalarında, aliskiren herhangi bir mutajenik potansiyel göstermemiştir. Tayinler arasında; sıçanlarda yapılan *in vivo* değerlendirmeler ve bakteri ve memeli hücrelerinde yapılan *in vitro* miktar tayinleri yer almaktadır.

Reprodüktif toksisite:

Aliskirenle yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, sıçanlarda 600 mg/kg/güne ya da tavşanlarda 100 mg/kg/güne kadar dozlarda embriyofötal toksisite ya da teratojenite ile ilgili hiçbir kanıt bulunmamıştır. Sıçanlarda 250 mg/kg/güne kadar dozlarda üreme, prenatal gelişim ve postnatal gelişim etkilenmemiştir. Sıçan ve tavşanlardaki dozlar, önerilen maksimum insan dozundan (300 mg) sırasıyla 1-4 ve 5 kat daha fazla sistemik maruziyet sağlamıştır.

Güvenlilik farmakolojisi çalışmaları, merkezi sinir sistemi, solunum fonksiyonları ya da kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde herhangi bir advers etki ortaya çıkarmamıştır. Hayvanlarda tekrarlanan doz toksisite çalışmaları sırasındaki bulgular, aliskirenin bilinen lokal iritasyon potansiyeli veya beklenen farmakolojik etkileri ile uyumludur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Krospovidon

Magnezyum stearat

Mikrokristalin selüloz

Povidon

Kolloidal susuz silika

Hipromelloz

Makrogol

Talk

Siyah demir oksit (E 172)

Kırmızı demir oksit (E 172)
Titanyum dioksit (E 171)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PA/Alu/PVC blisterler

28, 56 ve 98 tablet içeren blister ambalaj.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy - İstanbul
Tel no: 0216 560 10 00
Faks no:0216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI

125/81

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.10.2008

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

13.03.2014