

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Rasilez® 150 mg Filmtabletten
Rasilez® 300 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Rasilez 150 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

Rasilez 300 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Rasilez 150 mg Filmtabletten
Hellrosa, bikonvexe, runde Tablette mit dem Aufdruck „IL“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Rasilez 300 mg Filmtabletten
Hellrote, bikonvexe, ovale Tablette mit dem Aufdruck „IU“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Rasilez beträgt einmal täglich 150 mg. Bei Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis auf einmal täglich 300 mg erhöht werden.

Der blutdrucksenkende Effekt zeigt sich im Wesentlichen innerhalb von zwei Wochen (85–90 %) nach Therapiebeginn mit einmal täglich 150 mg.

Rasilez kann entweder allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva angewendet werden. Ausgenommen ist die Anwendung in Kombination mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) oder mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Aliskiren wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten 65 Jahre und älter

Die empfohlene Anfangsdosierung von Aliskiren bei älteren Patienten beträgt 150 mg. Bei der Mehrzahl der älteren Patienten wer-

den keine klinisch bedeutsamen zusätzlichen Blutdrucksenkungen beobachtet, wenn die Dosierung auf 300 mg erhöht wird.

Kinder und Jugendliche

Aliskiren ist bei Kindern ab Geburt bis unter 2 Jahren kontraindiziert.

Aliskiren sollte bei Kindern im Alter von 2 bis unter 6 Jahren nicht angewendet werden, da aufgrund einer potenziellen Überexposition Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.2 und 5.3).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aliskiren bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt werden. Rasilez sollte einmal täglich immer mit oder immer ohne Nahrung und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Die Patienten sollten einen passenden täglichen Rhythmus für die Einnahme des Arzneimittels festlegen und einen konstanten, zeitlichen Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme beibehalten. Die gleichzeitige Einnahme von Fruchtsäften und/oder Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten (einschließlich Kräutertees), sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.
- Angeborenes oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei hochpotenten P-gp-Inhibitoren, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (z.B. Chinidin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Kinder ab Geburt bis unter 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Rasilez abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Aliskiren sollte mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] Klasse III – IV) angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Aliskiren sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Furosemid oder Torasemid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei Patienten mit entsprechender Prädisposition wurde über Hypotonie, Synkope, Schlaganfall, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) berichtet, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen (siehe Abschnitt 5.1). Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker wird deshalb nicht empfohlen. Wenn die duale Blockade für die Therapie als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

Risiko einer symptomatischen Hypotonie

Nach Einleitung der Behandlung mit Aliskiren könnte in den folgenden Fällen eine symptomatische Hypotonie auftreten:

- Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumenmangel oder bei Patienten mit Salz-mangel (z.B. Patienten, die hohe Diuretika-Dosen erhalten) oder
- bei gleichzeitiger Anwendung von Aliskiren mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen.

Der Volumen- oder Salz-mangel ist vor der Anwendung von Rasilez auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In klinischen Studien wurde Aliskiren nicht bei Patienten mit Hypertonie und schwerer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin ≥ 150 µmol/l oder 1,70 mg/dl bei Frauen und ≥ 177 µmol/l oder 2,00 mg/dl bei Männern und/oder geschätzte GFR < 30 ml/min/1,73 m²), Dialyse, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie in der Anamnese untersucht. Es wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen.

Wie andere Arzneimittel, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, sollte auch Aliskiren bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z.B. wegen Blutverlusts, schwerer anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus, mit Vorsicht angewendet werden. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines akuten Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Nach Markteinführung wurden unter Aliskiren Anstiege des Serumkaliumspiegels beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen oder nichtsteroida-

len Entzündungshemmern (NSAIDs) noch verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird.

Nierenarterienstenose

Für die Anwendung von Aliskiren bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelniere liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem

Anaphylaktische Reaktionen unter der Behandlung mit Aliskiren wurden nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet.

Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödem verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurden Angioödem oder Angioödem-ähnliche Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

In einer nach der Zulassung durchgeführten Beobachtungsstudie wurde die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit ACEIs oder ARBs mit einem erhöhten Risiko für Angioödem in Verbindung gebracht. Der Mechanismus dieses Effekts wurde noch nicht nachgewiesen. Im Allgemeinen wird eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit einem ACEI oder ARB nicht empfohlen (siehe im vorherigen Abschnitt „Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)“ und in den Abschnitten 4.5 und 4.8).

Bei Patienten mit einer Prädisposition für Überempfindlichkeit ist besondere Vorsicht erforderlich.

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, während der Behandlung mit Aliskiren ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Daher ist bei Verschreibung von Aliskiren für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte Vorsicht angezeigt. Diese Patienten sollten während

der Behandlung, besonders zu Behandlungsbeginn, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn anaphylaktische Reaktionen oder ein Angioödem auftreten, muss die Behandlung unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Die Patienten sollten angewiesen werden, dem Arzt jedes Anzeichen, das auf allergische Reaktionen hinweist, insbesondere Atem- oder Schluckbeschwerden sowie Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen oder Zunge, zu berichten. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin angewendet werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

Kinder und Jugendliche

Aliskiren ist ein *P-Glykoprotein*-(P-gp)-Substrat und daher besteht die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition bei Kindern mit einem unreifen P-gp-Transportsystem für Arzneimittel. Ab welchem Alter das Transportsystem voll entwickelt ist, kann nicht bestimmt werden (siehe Abschnitte 5.2 und 5.3). Daher ist Aliskiren bei Kindern ab Geburt bis unter 2 Jahren kontraindiziert und sollte bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 6 Jahren nicht eingesetzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

Potente P-gp-Inhibitoren

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{max} von Aliskiren 75 mg ungefähr um das ca. 2,5-Fache und die AUC ungefähr um das ca. 5-Fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Bei gesunden Probanden erhöhte Itraconazol (100 mg) die AUC und die C_{max} von Aliskiren (150 mg) um das 6,5- bzw. 5,8-Fache. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlen

Fruchtsäfte und Getränke, die Pflanzenextrakte enthalten

Die Gabe von Fruchtsäften zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der C_{max} von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Grapefruitsaft mit Aliskiren 150 mg führte zu einer 61%igen Abnahme der AUC von Aliskiren und die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 300 mg zu einer 38%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Orangen- bzw. Apfelsaft mit Aliskiren 150 mg führte zu einer 62%igen bzw. 63%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch die Fruchtsaftbestandteile verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Aliskiren wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Fruchtsäften eingenommen werden. Die

Wirkung von Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten (einschließlich Kräutertees), auf die Resorption von Aliskiren wurde nicht untersucht. Jedoch sind Verbindungen, die möglicherweise die organische Anionen transportierende Polypeptid-vermittelte Aufnahme von Aliskiren hemmen, in Früchten, Gemüse und vielen anderen pflanzlichen Produkten weit verbreitet. Daher sollten Getränke, die Pflanzenextrakte enthalten, einschließlich Kräutertees, nicht zusammen mit Aliskiren eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Duale Blockade des RAAS mit Aliskiren, ARBs oder ACEIs

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des RAAS durch gleichzeitige Anwendung von ACEIs, ARBs oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Schlaganfall, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Vorsicht erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

Wechselwirkungen mit P-gp

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System (siehe Abschnitt 5.2). In einer klinischen Studie verringerte Rifampicin, ein Induktor von P-gp, die Bioverfügbarkeit von Aliskiren um ungefähr 50 %. Andere Induktoren von P-gp (Johanniskraut) könnten die Bioverfügbarkeit von Aliskiren verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht, ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das Gewebe-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

Moderate P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) bzw. Verapamil (240 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der AUC von Aliskiren um 76 % bzw. 97 %. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol oder Verapamil liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Resorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol, Verapamil oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine gleichzeitige Anwendung einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und NSAIDs Vorsicht geboten.

Furosemid und Torasemid

Die gleichzeitige orale Gabe von Aliskiren und Furosemid hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Aliskiren, reduzierte aber die Exposition gegenüber Furosemid um 20–30 % (die Auswirkung von Aliskiren auf intramuskulär oder intravenös angewendetes Furosemid wurde nicht untersucht). Mehrfache Gabe von Furosemid (60 mg/Tag) gemeinsam mit Aliskiren (300 mg/Tag) bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte während der ersten 4 Stunden zu einer Reduktion der Natriumausscheidung über den Harn und des Harnvolumens um 31 % bzw. 24 % im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Furosemid. Das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und 300 mg Aliskiren behandelt wurden (84,6 kg), war höher als das Gewicht der Patienten, die nur mit Furosemid behandelt wurden (83,4 kg). Kleinere Veränderungen der Pharmakokinetik von Furosemid wurden mit Aliskiren 150 mg/Tag beobachtet.

Die verfügbaren klinischen Daten zeigten nicht, dass nach gleichzeitiger Gabe mit Aliskiren höhere Dosen von Torasemid verwendet wurden. Es ist bekannt, dass die renale Ausscheidung von Torasemid durch organische Anionen-Transporter (OATs) vermittelt wird. Die Aliskiren-Ausscheidung über die Nieren ist minimal. Nach oraler Gabe wurden nur 0,6 % der Aliskiren-Dosis im Urin gefunden (siehe Abschnitt 5.2). Da jedoch gezeigt wurde, dass Aliskiren ein Substrat des organische Anionen transportierenden Polypeptids 1A2 (OATP1A2) ist (siehe Wechselwirkungen mit Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)), reduziert Aliskiren möglicherweise die Plasma-Exposition von Torasemid durch eine Beeinflussung des Resorptionsprozesses.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Aliskiren und oralem Furosemid oder Torasemid behandelt werden, wird daher empfohlen, bei

Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid, Torasemid oder Aliskiren die Wirkung von Furosemid oder Torasemid zu überwachen, um Veränderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und mögliche Zustände von Volumenüberlastung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Warfarin

Die Auswirkungen von Aliskiren auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Obwohl gezeigt wurde, dass Nahrungsmittel (fettarm oder fettreich) die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringern, wurde belegt, dass die Wirksamkeit von Aliskiren bei Einnahme mit einer leichten Mahlzeit oder ohne Mahlzeit ähnlich ist (siehe Abschnitt 4.2). Die verfügbaren klinischen Daten deuten nicht auf eine additive Wirkung verschiedener Arten von Nahrungsmitteln und/oder Getränken hin, jedoch wurde die Möglichkeit einer verringerten Aliskiren-Bioverfügbarkeit aufgrund dieser additiven Wirkung nicht untersucht und kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die in klinischen Pharmakokinetikstudien untersuchten Arzneistoffe umfassten Ace-nocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-Mononitrat und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aliskiren mit Metformin ($\downarrow$ 28 %), Amlodipin ($\uparrow$ 29 %) oder Cimetidin ($\uparrow$ 19 %) änderte sich die $C_{\max}$ oder AUC von Rasilez um 20 % bis 30 %. Bei Anwendung mit Atorvastatin stiegen AUC und $C_{\max}$ von Rasilez im Steady-State um 50 %. Die gleichzeitige Gabe von Rasilez hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Metformin oder Amlodipin. Daher ist weder für Rasilez noch für diese gleichzeitig angewendeten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

Die Bioverfügbarkeit von Digoxin und Verapamil kann durch Rasilez leicht verringert werden.

Wechselwirkungen mit CYP450

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe andere P-gp-Hinweise im Abschnitt 4.5).

Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp

Es wurden keine relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin, Amlodipin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady-State AUC und $C_{\max}$ um 50 %. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass P-gp eine wesentliche Einflussgröße für die Bioverfügbarkeit von Rasilez ist. Substanzen, die P-gp induzieren (Johanniskraut, Rifampicin), könnten daher die Bioverfügbarkeit von Rasilez erniedrigen.

Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)

Präklinische Studien zeigen, dass Aliskiren ein Substrat von organische Anionen transportierenden Polypeptiden sein könnte. Deshalb besteht bei gleichzeitiger Anwendung die Möglichkeit von Interaktionen zwischen OATP-Inhibitoren und Aliskiren (siehe Wechselwirkung mit Fruchtsäften).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Aliskiren war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das RAAS wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das RAAS, sollte Aliskiren nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters oder von Frauen, die eine Schwangerschaft planen, angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ärzte, die auf das RAAS wirkende Präparate verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko dieser Substanzen während der Schwangerschaft aufklären. Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung entsprechend abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Aliskiren wird in die Milch von stillenden Ratten abgegeben. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Aliskiren sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aliskiren hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte jedoch beachtet werden, dass unter Aliskiren gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwerwiegende Nebenwirkungen schließen anaphylaktische Reaktionen und Angioödem ein, die nach Markteinführung berichtet wurden und selten auftreten können (weniger als 1 Fall pro 1.000 Patienten). Als häufigste Nebenwirkung trat Diarrhö auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Aliskiren wurde an mehr als 7.800 Patienten untersucht; davon wurden mehr als 2.300 länger als 6 Monate und mehr als 1.200 länger als 1 Jahr behandelt.

Die Nebenwirkungen sind unter folgenden Überschriften entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet, die häufigste zuerst, unter Verwendung der folgenden Konvention: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödem

In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Aliskiren selten Angioödem und Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Vergleichspräparat war.

Fälle von Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), wurden auch nach Markteinführung berichtet. Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödem verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (ACEIs oder ARBs).

Nach Markteinführung wurden Fälle von Angioödem oder Angioödem-ähnlichen Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde.

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, wurden auch nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Falls Anzeichen auftreten, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion/Angioödem hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Arthralgien wurden nach Markteinführung beobachtet. In einigen Fällen traten sie als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion auf.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen

In kontrollierten klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern selten mit der Anwendung von Rasilez assoziiert. In klinischen Studien an Patienten mit Hypertonie hatte Rasilez keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Nüchterntriglyzeride, Nüchtern glukose oder Harnsäure.

Hämoglobin und Hämatokrit

Es wurde ein geringgradiger Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit (mittlerer Abfall um etwa 0,05 mmol/l bzw. 0,16 Volumenprozent) beobachtet. Bei keinem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Anämie abgebrochen. Dieser Effekt wird auch bei anderen Substanzen beobachtet, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, zum Beispiel bei ACEIs und ARBs.

Serumkalium

Unter Aliskiren wurden Anstiege des Serumkaliums beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die auf das RAAS wirken, oder von NSAIDs verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Aliskiren wurde in einer randomisierten, doppelblinden, 8-wöchigen Studie mit 267 hypertensiven, meist übergewichtigen/adipösen Patienten im Alter zwischen 6 und 17 Jahren gefolgt von der 52-wöchigen Extensionsstudie mit 208 Patienten untersucht. Die Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern waren im Allgemeinen ähnlich wie die bei erwachsenen Hypertonikern. Basierend auf der Beurteilung der Neurokognition und der Entwicklung wurde kein genereller, klinisch relevanter unerwünschter Einfluss bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren nach einer Behandlung mit Aliskiren bis zu einem Jahr beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 1

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Schwindel
Erkrankungen des Ohres und Labyrinths	
Nicht bekannt:	Vertigo
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Palpitationen, periphere Ödeme
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich:	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich:	Husten
Nicht bekannt:	Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Diarrhö
Nicht bekannt:	Übelkeit, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt:	Lebererkrankungen*, Ikterus, Hepatitis, Leberversagen**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) und Reaktionen der Mundschleimhaut, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria
Selten:	Angioödem, Erytheme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig:	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion
Untersuchungen	
Häufig:	Hyperkaliämie
Gelegentlich:	Anstieg der Leberenzyme
Selten:	Abfall des Hämoglobins, Abfall des Hämatokrits, Anstieg des Blutkreatinins
Nicht bekannt:	Hyponatriämie

* Einzelfälle von Lebererkrankungen mit klinischen Symptomen und Labornachweisen einer ausgeprägteren Leberfunktionsstörung.

** Einschließlich einem Fall von „fulminantem Leberversagen“, der nach der Markteinführung berichtet wurde und bei dem ein kausaler Zusammenhang mit Aliskiren nicht ausgeschlossen werden kann.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 ÜberdosierungSymptome

Zur Überdosierung beim Menschen liegen nur begrenzte Daten vor. Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren.

Behandlung

Sollte eine symptomatische Hypotonie auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.

In einer Studie an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD = End Stage Renal Disease) war die Clearance von Aliskiren gering (< 2 % der oralen Clearance). Daher ist die Dialyse nicht zur Behandlung einer Aliskiren-Überdosierung geeignet.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Renin-Inhibitoren, ATC-Code: C09XA02

Wirkmechanismus

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Inhibitor des humanen Renins.

Pharmakodynamische Wirkungen

Durch Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin-I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel gesenkt. Während andere RAAS-Hemmer (ACEI und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)) einen kompensatorischen Anstieg der Plasminogenaktivität (PRA) verursachen, nimmt die PRA bei Bluthochdruckpatienten durch die Behandlung mit Aliskiren um etwa 50 % bis 80 % ab. Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurden ähnliche Reduktionen gefunden. Die klinischen Implikationen der unterschiedlichen Wirkung auf die PRA sind derzeit nicht bekannt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Bluthochdruckpatienten senkte Aliskiren bei einmal täglicher Gabe in Dosierungen von 150 mg und 300 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung hielt über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (die Wirkung bleibt am frühen Morgen erhalten). Bei einer Dosierung von 300 mg betrug das durchschnittliche „Peak-Trough“-Verhältnis für das dia-

stolische Ansprechen bis zu 98 %. 85 % bis 90 % des maximalen blutdrucksenkenden Effekts wurden nach 2 Wochen beobachtet. Die Blutdrucksenkung wurde während der Langzeitbehandlung aufrechterhalten und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit. Aliskiren wurde an 1.864 Patienten ab 65 Jahren und an 426 Patienten ab 75 Jahren untersucht.

In Monotherapiestudien mit Aliskiren zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt mit dem anderer Klassen von Antihypertensiva einschließlich ACEI und ARB vergleichbar war. Im Vergleich mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid – HCTZ) senkte 300 mg Rasilez nach einer 12-wöchigen Behandlung den systolischen/diastolischen Blutdruck um 17,0/12,3 mmHg gegenüber 14,4/10,5 mmHg unter 25 mg HCTZ.

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie vor, bei denen Aliskiren zusätzlich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid, dem Calcium-Kanalblocker Amlodipin und dem Beta-Blocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen wurden gut vertragen. Es bewirkte einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, wenn es zusammen mit Hydrochlorothiazid gegeben wurde. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf 5 mg des Kalziumkanalblockers Amlodipin ansprachen, bewirkte die zusätzliche Gabe von Aliskiren 150 mg eine Blutdrucksenkung, die vergleichbar war mit einer Dosiserhöhung von Amlodipin auf 10 mg, jedoch traten weniger Ödeme auf (Aliskiren 150 mg/Amlodipin 5 mg 2,1 % vs. Amlodipin 10 mg 11,2 %).

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit essenzieller systolischer Hypertonie verglichen. Über 36 Wochen wurden 150 mg oder 300 mg Aliskiren pro Tag bzw. 5 mg oder 10 mg Ramipril pro Tag angewendet mit einer optionalen Add-on-Therapie mit Hydrochlorothiazid (12,5 mg oder 25 mg) in Woche 12, und Amlodipin (5 mg oder 10 mg) in Woche 22. Über einen Zeitraum von 12 Wochen senkte die Aliskiren-Monotherapie den systolischen/diastolischen Blutdruck um 14,0/5,1 mmHg, verglichen mit 11,6/3,6 mmHg für Ramipril. Dies bestätigt, dass Aliskiren bei den gewählten Dosierungen Ramipril nicht unterlegen ist. Die Unterschiede beim systolischen und diastolischen Blutdruck waren statistisch signifikant. Die Verträglichkeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch wurde Husten unter der Ramipril-Behandlung häufiger berichtet als unter der Aliskiren-Behandlung (14,2 % vs. 4,4 %), während Diarrhö häufiger unter Aliskiren- als unter Ramipril-Behandlung berichtet wurde (6,6 % vs. 5,0 %).

In einer 8-wöchigen Studie an 754 hypertensiven älteren (≥ 65 Jahre) und sehr alten (30 % ≥ 75 Jahre) Patienten ergab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren

wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen. Eine zusammenfassende Analyse von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 12 Monaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Blutdrucksenkung zwischen Aliskiren 300 mg und Aliskiren 150 mg bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).

Bei adipösen Patienten mit Hypertonie, die nicht ausreichend auf 25 mg HCTZ ansprachen, bewirkte die zusätzliche Gabe von Aliskiren 300 mg eine weitere Blutdrucksenkung, die mit derjenigen einer zusätzlichen Behandlung mit Irbesartan 300 mg oder Amlodipin 10 mg vergleichbar war.

Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie oder einen Einfluss auf die Pulsfrequenz. Übermäßige Blutdrucksenkung trat gelegentlich (0,1 %) bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie auf, die mit Aliskiren allein behandelt wurden. Hypotonie wurde auch gelegentlich (< 1 %) während einer Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.

In einer 36-wöchigen Studie, in die 820 Patienten mit ischämischer linksventrikulärer Dysfunktion eingeschlossen waren, führte die zusätzliche Gabe von Aliskiren zur Standardtherapie verglichen mit Placebo zu keinen Änderungen hinsichtlich des ventrikulären Remodellings, bewertet mittels des linksventrikulären Volumens.

Die kombinierte Rate an kardiovaskulären Todesfällen, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, erneut auftretenden Herzinfarkten, Schlaganfällen und Wiederbelebung nach plötzlichem Tod war in der Aliskiren- und Placebogruppe vergleichbar. Jedoch war die Gabe von Aliskiren mit einer signifikant erhöhten Inzidenz einer Hyperkaliämie, Hypotonie und renalen Dysfunktion im Vergleich zur Placebogruppe verbunden.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR < 60 ml/min/1,73 m²) mit kardiovaskulärer oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung wurde Aliskiren hinsichtlich seines kardiovaskulären und/oder renalen Nutzens untersucht. Bei den meisten Patienten war der arterielle Blutdruck bei Studienbeginn gut kontrolliert. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulären und renalen Komplikationen.

In dieser Studie wurde die Gabe von Aliskiren 300 mg verglichen mit der Gabe von Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, die entweder einen Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker beinhaltete. Die

Studie wurde vorzeitig beendet, da es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die finalen Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,097 zugunsten des Placebos (95,4 %-Konfidenzintervall: 0,987, 1,218, zweiseitiges $p = 0,0787$). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Ereignissen beobachtet (38,2 % versus 30,3 %). Insbesondere gab es eine erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen (14,5 % versus 12,4 %), Hyperkaliämien (39,1 % versus 29,0 %), Hypotonie-bedingten Ereignissen (19,9 % versus 16,3 %) und adjudizierten Schlaganfall-Endpunkten (3,4 % versus 2,7 %). Die erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Aliskiren 150 mg (Erhöhung auf 300 mg, falls verträglich) wurde als Zusatz zu einer konventionellen Therapie in einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie an 1.639 Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion untersucht, die wegen einer Episode einer akuten Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III–IV) hospitalisiert wurden und zu Studienbeginn hämodynamisch stabil waren. Primärer Endpunkt war kardiovaskulärer Tod oder erneute Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb von 6 Monaten; sekundäre Endpunkte wurden innerhalb von 12 Monaten beurteilt.

In der Studie zeigte sich kein Nutzen von Aliskiren bei zusätzlicher Gabe zur Standardtherapie der akuten Herzinsuffizienz, und bei Patienten mit Diabetes mellitus war das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse erhöht. Die Studienergebnisse erbrachten einen nicht-signifikanten Effekt von Aliskiren mit einer Hazard Ratio von 0,92 (95 %-Konfidenzintervall: 0,76–1,12; $p = 0,41$, Aliskiren vs. Placebo). Andere Behandlungseffekte von Aliskiren zeigten sich hinsichtlich der Gesamtmortalität innerhalb von 12 Monaten in Abhängigkeit vom Diabetes-mellitus-Status. In der Subgruppe von Patienten mit Diabetes mellitus lag die Hazard Ratio bei 1,64 zugunsten von Placebo (95 %-Konfidenzintervall: 1,15–2,33), während die Hazard Ratio in der Subgruppe von Patienten ohne Diabetes 0,69 zugunsten von Aliskiren betrug (95 %-Konfidenzintervall: 0,50–0,94); p -Wert für Interaktion = 0,0003. In der Aliskiren-Gruppe wurde eine höhere Inzidenz von Hyperkaliämie (20,9 % versus 17,5 %), Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen (16,6 % versus 12,1 %) und Hypotonie (17,1 % versus 12,6 %) gegenüber Placebo verzeichnet, wobei die Inzidenz bei Patienten mit Diabetes höher ausfiel.

Eine Wirkung von Aliskiren auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit nicht bekannt.

Elektrokardiographie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit Standard- und Holter-EKG wurden keine Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.

Kinder und Jugendliche

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, 8-wöchigen Studie mit ei-

ner Aliskiren-Monotherapie (3 Dosisgruppen nach Gewicht [≥ 20 kg bis < 50 kg; ≥ 50 kg bis < 80 kg; ≥ 80 kg bis ≤ 150 kg]: geringe 6,25/12,5/25 mg [0,13–0,31 mg/kg], mittlere 37,5/75/150 mg [0,75–1,88 mg/kg] und hohe Dosis 150/300/600 mg [3,0–7,5 mg/kg] mit einem weiten Dosierungsverhältnis zwischen den geringen, mittleren und hohen Dosisgruppen [1:6:24]) bei 267 pädiatrischen, hypertensiven, meist übergewichtigen/adipösen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren senkte Aliskiren den in der Arztpraxis und ambulant gemessenen Blutdruck dosisabhängig während der initialen 4-wöchigen Dosisfindungsphase der Studie (Phase 1). Jedoch überlappte bei der folgenden 4-wöchigen randomisierten Auswaschphase der Studie (Phase 2) die Wirkung von Aliskiren mit der Wirkung, die bei Patienten aller Dosisgruppen (geringe, $p = 0,8894$; mittlere, $p = 0,9511$; hohe, $p = 0,0563$) beobachtet wurde, die auf Placebo umgestellt wurden. Die durchschnittlichen Unterschiede zwischen Aliskiren und Placebo betrugen für die gering dosierte Gruppe und die Gruppe mit mittlerer Dosierung $< 0,2$ mmHg. Die Behandlung mit Aliskiren wurde in dieser Studie gut vertragen.

Diese Studie wurde mit einer 52-wöchigen, doppelblinden, randomisierten Studie verlängert, um die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Aliskiren im Vergleich zu Enalapril bei 208 pädiatrischen, hypertensiven Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren (vor Studienbeginn in der vorangegangenen Studie) zu evaluieren. Die Startdosis in jeder Gruppe wurde abhängig vom Gewicht bestimmt, mit den drei Gruppen: ≥ 20 kg bis < 50 kg; ≥ 50 kg bis < 80 kg; ≥ 80 kg bis ≤ 150 kg. Die Startdosis von Aliskiren war 37,5/75/150 mg in der niedrigen, mittleren beziehungsweise hohen Gewichtsgruppe. Die Startdosis von Enalapril war 2,5/5/10 mg in der niedrigen, mittleren beziehungsweise hohen Gewichtsgruppe. Eine optionale Dosistitration der jeweiligen Studienarzneimittel in das nächsthöhere, gewichtsbasierte Dosislevel war verfügbar, indem die Dosis der beiden erlaubten Dosistitrationen verdoppelt wurde: bis zu 600 mg (höchste untersuchte Dosis bei Erwachsenen) für Aliskiren und 40 mg für Enalapril in der ≥ 80 kg bis ≤ 150 kg Gewichtsgruppe; wenn medizinisch notwendig, um den mittleren systolischen Blutdruck im Sitzen unter Kontrolle zu halten (d. h. msSBP sollte kleiner als die 90. Perzentile des Alters, des Geschlechts und der Größe sein).

Insgesamt war das Durchschnittsalter der Patienten 11,8 Jahre wobei 48,6 % der Patienten in der Altersgruppe von 6–11 Jahren und 51,4 % in der von 12–17 Jahren waren. Das Durchschnittsgewicht betrug 68,0 kg wobei 57,7 % der Patienten einen BMI größer als oder entsprechend der 95. Perzentil für Alter und Geschlecht hatten. Am Ende dieser Verlängerungsstudie waren im vollständigen Gesamtdatensatz die Veränderungen im msSBP bezogen auf den Ausgangswert bei Aliskiren im Vergleich zu Enalapril (–7,63 mmHg vs. –7,94 mmHg) ähnlich. Allerdings wurde die Signifikanz der Nichtunterlegenheitsprüfung nicht gehalten, wenn die Analyse nur die gemäß Protokoll behandelten Patienten einbezog.

In dieser Gruppe war die adjustierte mittlere Veränderung des msSBP bezogen auf den Ausgangswert –7,84 mmHg bei Aliskiren und –9,04 mmHg bei Enalapril. Darüber hinaus kann aufgrund der Möglichkeit der Auftitration, wenn medizinisch notwendig, um den msSBP zu kontrollieren, keine Schlussfolgerung auf die entsprechende Dosierung von Aliskiren bei Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren gezogen werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Aliskiren eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Resorption von Aliskiren werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma nach 1–3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aliskiren beträgt etwa 2–3 %. Sehr fettreiche Nahrung verringert die $C_{\max}$ um 85 % und die AUC um 70 %. Im Steady-State verringert fettarme Nahrung bei hypertensiven Patienten die $C_{\max}$ um 76 % und die $AUC_{0-\tau_{\text{au}}}$ um 67 %. Jedoch war die Wirksamkeit von Aliskiren bei Einnahme mit einer leichten Mahlzeit oder im nüchternen Zustand ähnlich. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Anwendung innerhalb von 5–7 Tagen erreicht und sind etwa doppelt so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Transporter

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System.

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady-State etwa 135 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Aliskiren weitgehend im extravaskulären Raum verteilt. Die Bindung von Aliskiren an Plasmaproteine ist mittelstark (47 %–51 %) und konzentrationsunabhängig.

Biotransformation

Etwa 1,4 % der oralen Gesamtdosis werden metabolisiert. Das für diesen Metabolismus verantwortliche Enzym ist CYP3A4.

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 40 Stunden (Bereich von 34–41 Stunden). Der größte Teil von Aliskiren wird unverändert in den Fäzes ausgeschieden (78 %). Etwa 0,6 % der Dosis werden nach oraler Anwendung im Urin gefunden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance nach intravenöser Anwendung beträgt etwa 9 l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Aliskiren-Exposition steigt mit zunehmender Dosis überproportional an. Nach Einmalgabe gilt im Dosisbereich von 75 mg bis 600 mg, dass eine Verdopplung der Dosis einen ca. 2,3- bzw. 2,6-fachen An-

stieg der AUC und $C_{\max}$ bewirkt. Im „Steady-State“ kann die Nichtlinearität noch ausgeprägter sein. Mechanismen, die für die Abweichung von der Linearität verantwortlich sind, wurden nicht identifiziert. Ein möglicher Mechanismus ist die Sättigung von Transportern am Ort der Resorption oder der hepatobiliären Ausscheidung.

Patientencharakteristika

Aliskiren ist ein wirksames Antihypertensivum zur einmal täglichen Anwendung bei erwachsenen Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ermittelt. Nach einer Einzeldosis und im Steady-State waren die relative AUC und $C_{\max}$ für Aliskiren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen 0,8- und 2-mal höher als bei gesunden Freiwilligen. Diese beobachteten Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis bei der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Es wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde auch an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Aliskiren führte im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden zu sehr geringen Änderungen in der Pharmakokinetik von Aliskiren (Änderung der $C_{\max}$ weniger als 1,2-fach; Anstieg der AUC um bis zu 1,6-fach). Der Zeitpunkt der Hämodialyse änderte die Pharmakokinetik von Aliskiren bei den Patienten mit ESRD nicht signifikant. Daher ist bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD, bei denen eine Anwendung von Aliskiren als notwendig erachtet wird, keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch wird die Anwendung von Aliskiren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Aliskiren war bei Patienten mit leichten bis schweren Lebererkrankungen nicht signifikant beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich.

Ältere Patienten 65 Jahre und älter

Bei älteren Personen (> 65 Jahre) ist die AUC im Vergleich zu jüngeren um 50 % erhöht. Geschlecht, Gewicht und ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Aliskiren.

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie von Aliskiren in 39 pädiatrischen hypertensiven Patienten zwischen 6–17 Jahren, bei der Aliskiren als tägliche Dosis von 2 mg/kg oder 6 mg/kg als Granulat (3,125 mg/Tablet-

te) gegeben wurde, waren die pharmakokinetischen Parameter ähnlich zu denen von Erwachsenen. Die Ergebnisse dieser Studie wiesen nicht darauf hin, dass Alter, Körpergewicht oder Geschlecht einen signifikanten Effekt auf die systemische Exposition von Aliskiren haben (siehe Abschnitt 4.2).

In einer 8-wöchigen randomisierten Doppelblindstudie mit einer Aliskiren-Monotherapie mit 267 pädiatrischen, hypertensiven, meist übergewichtigen/adipösen Patienten im Alter zwischen 6 und 17 Jahren waren am Tag 28 die Aliskiren-Konzentrationen im nüchternen Zustand vergleichbar mit denen, die in anderen Studien bei Erwachsenen und Kindern beobachtet wurden, in denen vergleichbare Aliskiren-Dosierungen eingesetzt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Ergebnisse einer *In-vitro*-MDR1-Studie an menschlichem Gewebe deuten auf ein alters- und gewebeabhängiges Muster der MDR1-(P-gp-)Transporterreifung hin. Eine hohe interindividuelle Variabilität der mRNA-Expressionsspiegel wurde beobachtet (bis zu 600-fach). Die hepatische MDR1-mRNA-Expression war statistisch signifikant niedriger in Proben von Föten, Neugeborenen und Kleinkindern bis zu 23 Monaten.

Ab welchem Alter das Transportsystem voll entwickelt ist, kann nicht bestimmt werden. Es besteht die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition bei Kindern mit einem unreifen MDR1-(P-gp-)System (siehe oben „Transporter“ und Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine ungünstigen Effekte auf zentralnervöse, respiratorische oder kardiovaskuläre Funktionen. Die Befunde in Tierstudien zur Toxizität bei wiederholter Gabe standen in Übereinstimmung mit dem bekannten lokalen (Gastrointestinaltrakt) Irritationspotenzial oder den erwarteten pharmakologischen Effekten von Aliskiren.

In einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen wurde kein karzinogenes Potenzial für Aliskiren festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, die bei einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag bei Ratten aufgetreten waren, waren statistisch nicht signifikant.

Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein lokales (Gastrointestinaltrakt) Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde, als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9- bis 11-fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6-fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Mutagenität von Aliskiren zeigten keinerlei mutagenes Potenzial.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Aliskiren traten unter einer Dosierung bis zu 600 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf

eine embryofetale Toxizität oder Teratogenität auf. Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten unter einer Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Die Dosierung bei Ratten und Kaninchen führte zu systemischen Belastungen, die 1- bis 4- bzw. 5-mal höher waren als die maximale empfohlene Dosis für den Menschen (300 mg).

Studien mit Jungtieren

Eine juvenile Toxizitätsstudie bei 8 Tage alten Ratten mit 100 mg/kg/Tag und 300 mg/kg/Tag Aliskiren (dem 2,3-fachen und 6,8-fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen) war mit einer hohen Sterblichkeit und schweren Morbidität verbunden. Eine weitere juvenile Toxizitätsstudie bei 14 Tage alten Ratten mit 300 mg/kg/Tag Aliskiren (dem 8,5-fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen) war mit einer verzögerten Sterblichkeit verbunden. Die systemische Exposition gegenüber Aliskiren bei 8 Tage alten Ratten war > 400-fach höher im Vergleich zu erwachsenen Ratten. Ergebnisse einer mechanistischen Studie zeigten, dass die MDR1-(P-gp)-Genexpression bei jungen Ratten im Vergleich zu erwachsenen Ratten signifikant niedriger war. Die erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren bei jungen Ratten scheint hauptsächlich auf die fehlende Reifung von P-gp im Gastrointestinaltrakt zurückzuführen zu sein. Es besteht daher ein Potenzial für eine Aliskiren-Überexposition bei pädiatrischen Patienten mit unreifem MDR1-Effluxsystem (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Crospovidon
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Hypromellose
Macrogol
Talkum
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Rasilez 150 mg Filmtabletten
PA/Alu/PVC – Alu Blisterpackungen:
Einzelpackungen mit 7, 14, 28, 30, 50, 56 oder 90 Tabletten.
Bündelpackungen mit 84 (3 × 28), 98 (2 × 49) oder 280 (20 × 14) Tabletten.

PVC/Polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu Blisterpackungen:

Einzelpackungen mit 14, 28, 30, 50, 56, 90 oder 98 Tabletten.

Einzelpackungen mit 56 × 1 Tabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Bündelpackungen mit 280 (20 × 14) Tabletten.

Bündelpackungen mit 98 (2 × 49 × 1) Tabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Rasilez 300 mg Filmtabletten

PA/Alu/PVC – Alu Blisterpackungen:

Einzelpackungen mit 7, 14, 28, 30, 50 oder 56 Tabletten.

Bündelpackungen mit 84 (3 × 28), 90 (3 × 30), 98 (2 × 49) oder 280 (20 × 14) Tabletten.

PVC/Polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu Blisterpackungen:

Einzelpackungen mit 14, 28, 30, 50, 56, 90 oder 98 Tabletten.

Einzelpackungen mit 56 × 1 Tabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Bündelpackungen mit 280 (20 × 14) Tabletten.

Bündelpackungen mit 98 (2 × 49 × 1) Tabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummern

Rasilez 150 mg Filmtabletten

EU/1/07/405/001–010

EU/1/07/405/021–030

Rasilez 300 mg Filmtabletten

EU/1/07/405/011–020

EU/1/07/405/031–040

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:

22. August 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. August 2012

10. Stand der Information

Mai 2017

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

12. Kontaktadresse in Deutschland

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25

90429 Nürnberg

Telefon: (09 11) 273-0

Telefax: (09 11) 273-12 653

Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)

Telefax: (09 11) 273-12 160



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt