

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 5 mg de amlodipino (como besilato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido ovalado, convexo, de color amarillo claro, con los bordes biselados, marcado con «T2» en una cara y «NVR» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rasilamlo está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con aliskiren o amlodipino en monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Rasilamlo es un comprimido al día.

El efecto antihipertensivo se manifiesta en 1 semana y el efecto es casi máximo a las 4 semanas. Si la presión arterial permanece sin controlar tras 4 a 6 semanas de tratamiento, la dosis puede ajustarse hasta un máximo de 300 mg de aliskiren/10 mg de amlodipino. La dosis debe individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

Rasilamlo puede administrarse junto con otros medicamentos antihipertensivos excepto en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular (TFG) <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Posología en pacientes que no están adecuadamente controlados con aliskiren o amlodipino en monoterapia

Rasilamlo 150 mg/5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con 150 mg de aliskiren o 5 mg de amlodipino en monoterapia.

Un paciente que experimente reacciones adversas a cualquier componente por separado que estén limitadas por la dosis puede cambiarse a la presentación de Rasilamlo que contenga una dosis inferior del componente para alcanzar reducciones similares de la presión arterial.

Antes de cambiar a la combinación a dosis fija puede ser recomendable ajustar la dosis individual de cada uno de los dos componentes. Cuando sea clínicamente apropiado y de acuerdo con la posología antes mencionada, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFG 89-60 ml/min/1,73 m² y 59-30 ml/min/1,73 m², respectivamente, ver secciones 4.4 y 5.2). Rasilamlo no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática

No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en insuficiencia hepática grave; por ello, debe tenerse precaución cuando se administra Rasilamlo a pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)

Se dispone de experiencia limitada con Rasilamlo, en particular en pacientes de 75 años de edad o mayores. Por ello, debe tenerse precaución especial en estos pacientes. La dosis de inicio recomendada de aliskiren en pacientes de edad avanzada es 150 mg. Al aumentar la dosis hasta 300 mg no se observa una reducción adicional de la presión arterial clínicamente significativa en la mayoría de pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rasilamlo en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Rasilamlo está contraindicado en niños recién nacidos hasta menos de 2 años de edad y por razones de seguridad no se debe administrar a niños desde los 2 años hasta menos de 6 años de edad debido a una potencial sobreexposición a aliskiren (ver secciones 4.3, 4.4, 5.2, y 5.3).

Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua. Rasilamlo debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Debe evitarse la ingesta concomitante con zumo de fruta y/o bebidas que contienen extractos de plantas (incluyendo infusiones) (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a otros derivados de la dihidropiridina.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la glicoproteína P (gpP), y otros inhibidores potentes de la gpP (p.ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de Rasilamlo con un IECA o un ARA II está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej. estenosis de la aorta de grado severo).
- Insuficiencia cardíaca con inestabilidad hemodinámica tras un infarto agudo de miocardio.
- Niños recién nacidos hasta menos de 2 años de edad (ver secciones 4.2 y 5.3).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

En el caso de diarrea grave y persistente, debe interrumpirse el tratamiento con Rasilamlo (ver sección 4.8).

Como con cualquier medicamento antihipertensivo, la reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede dar lugar a un infarto de miocardio o a un ictus.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

Bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Se ha notificado hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente al combinar medicamentos que afectan a este sistema (ver sección 5.1). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante la combinación de aliskiren con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA II). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Insuficiencia cardíaca

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.

Para aliskiren no se dispone de datos de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca (ver sección 5.1).

Aliskiren debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con furosemida o torasemida (ver sección 4.5).

Riesgo de hipotensión sintomática

Puede aparecer hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con Rasilamlo en los siguientes casos:

- Pacientes con depleción marcada de volumen o pacientes con depleción de sodio (p.ej. aquellos recibiendo altas dosis de diuréticos) o
- Uso combinado de aliskiren con otros agentes que actúan sobre el SRAA.

La depleción de volumen o de sodio debe corregirse antes de administrar Rasilamlo, o se debe iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica. En pacientes con hipertensión no complicada tratados con Rasilamlo en ensayos clínicos controlados a corto plazo, la incidencia de hipotensión fue baja (0,2%).

Insuficiencia renal

En los ensayos clínicos, aliskiren no se ha estudiado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (creatinina sérica ≥ 150 micromol/l o 1,70 mg/dl en mujeres y ≥ 177 micromol/l o 2,00 mg/dl en hombres y/o una TFG estimada < 30 ml/min/1,73 m²), antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular. Rasilamlo no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²).

Como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, debe tenerse precaución cuando se administra Rasilamlo en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática, diabetes mellitus o enfermedad renal. Se ha notificado insuficiencia renal aguda, reversible tras interrumpir el tratamiento, en pacientes de riesgo que recibieron aliskiren durante la experiencia post-comercialización. En el caso que aparezca algún signo de insuficiencia renal debe interrumpirse inmediatamente la administración de aliskiren.

Durante la experiencia post-comercialización con aliskiren se han observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden exacerbarse con el uso concomitante de otros agentes que actúan sobre el SRAA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea.

Insuficiencia hepática

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. Debe tenerse precaución cuando se administra Rasilamlo a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 5.2).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Estenosis de la arteria renal

No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados sobre el uso de Rasilamlo en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con riñón único. Sin embargo, como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal, incluyendo fallo renal agudo, cuando estos pacientes con estenosis de la arteria renal son tratados con aliskiren. Por tanto, se tendrá precaución con estos pacientes. Si se produce insuficiencia renal, debe interrumpirse el tratamiento.

Reacciones anafilácticas y angioedema

Se han observado reacciones anafilácticas durante el tratamiento con aliskiren en la experiencia post-comercialización (ver sección 4.8). Como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de un angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) en pacientes tratados con aliskiren.

Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos siguieron al uso de otros medicamentos que pueden causar angioedema, incluyendo antagonistas del SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina) (ver sección 4.8).

En la experiencia post-comercialización se ha notificado angioedema o reacciones similares a angioedema al administrar concomitantemente aliskiren con IECAs y/o ARA II (ver sección 4.8).

Es necesaria una especial precaución en pacientes con predisposición a una hipersensibilidad.

Los pacientes con antecedentes de angioedema pueden presentar un aumento del riesgo de sufrir un angioedema durante el tratamiento con aliskiren (ver secciones 4.3 y 4.8). Por ello se recomienda precaución cuando se prescriba aliskiren a pacientes con antecedentes de angioedema y dichos pacientes se monitorizarán estrechamente durante el tratamiento (ver sección 4.8), especialmente al inicio del tratamiento.

Si aparecen reacciones anafilácticas o angioedema, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con Rasilamlo e instaurar una monitorización y tratamiento adecuados hasta obtener la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. Se debe informar a los pacientes que deben notificar al médico cualquier signo sugestivo de reacciones anafilácticas, en particular dificultad al respirar o tragar, hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios o lengua. Cuando haya una afectación de la lengua, glotis o laringe debe administrarse adrenalina. Además, deben proporcionarse las medidas oportunas para mantener la permeabilidad de las vías aéreas del paciente.

Población pediátrica

Aliskiren es un sustrato de la glicoproteína P (gpP), y hay un potencial de sobreexposición a aliskiren en niños con un sistema de transporte de fármacos gpP inmaduro. No se puede determinar la edad a la que el sistema de transporte está maduro (ver secciones 5.2 y 5.3). Por ello, Rasilamlo está contraindicado en niños recién nacidos hasta menos de 2 años de edad y no debe utilizarse en niños desde los 2 años hasta menos de 6 años de edad.

Hay datos de seguridad limitados disponibles de un estudio farmacocinético del tratamiento con aliskiren en 39 niños hipertensos de 6 años hasta menos de 18 años de edad (ver secciones 4.8 y 5.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información sobre las interacciones de Rasilamlo

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos con Rasilamlo. Por lo tanto, en esta sección se proporciona información sobre interacciones con otros medicamentos que se han observado con los principios activos individuales.

La administración concomitante de aliskiren y amlodipino no causa cambios significativos en la exposición farmacocinética en estado estacionario (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) de cada componente en voluntarios sanos.

Información sobre las interacciones de aliskiren

Contraindicado (ver sección 4.3)

- *Inhibidores potentes de la gpP*

Un ensayo de interacción de fármacos a dosis única en voluntarios sanos, mostró que ciclosporina (200 y 600 mg) aumenta la C_{max} de 75 mg de aliskiren 2,5 veces, aproximadamente, y el AUC 5 veces, aproximadamente. El aumento puede ser mayor con dosis más altas de aliskiren. En sujetos sanos, itraconazol (100 mg) aumentó el AUC y C_{max} de aliskiren (150 mg) 6,5 veces y 5,8 veces, respectivamente. Por ello, está contraindicado el uso concomitante de aliskiren e inhibidores potentes de la gpP (ver sección 4.3).

No recomendado (ver sección 4.2)

- *Zumo de fruta y bebidas que contienen extractos de plantas*

La administración de zumo de fruta con aliskiren dio lugar a una disminución en el AUC y la C_{max} de aliskiren. La administración concomitante de zumo de pomelo con 150 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 61% en el AUC de aliskiren y la administración concomitante con 300 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 38% en el AUC de aliskiren. La administración concomitante de zumo de naranja o de manzana con 150 mg de aliskiren dio lugar, respectivamente, a una disminución del 62% y del 63% del AUC de aliskiren. Esta disminución probablemente se deba a una inhibición de la recaptación de aliskiren mediada por el polipéptido transportador de aniones orgánicos en el tracto intestinal por parte de los componentes del zumo de fruta. Por ello, debido al riesgo de un fallo terapéutico, el zumo de fruta no debe tomarse junto con Rasilamlo. No se ha investigado el efecto de las bebidas que contienen extractos de plantas (incluyendo infusiones) sobre la absorción de aliskiren. Sin embargo, los compuestos potencialmente inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos que median en la recaptación de aliskiren están ampliamente presentes en las frutas, vegetales, y otros muchos productos procedentes de plantas. Por ello las bebidas que contienen extractos de plantas, incluyendo infusiones, no deben tomarse junto con Rasilamlo.

Bloqueo dual del SRAA con aliskiren, ARA II o IECAs

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de IECAs, ARA II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, ictus, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Se requiere precaución con el uso concomitante

- Interacciones con la gpP

En estudios preclínicos se ha observado que el MDR1/Mdr1a/1b (gpP) es el mayor sistema de eflujo relacionado con la absorción intestinal y la excreción biliar de aliskiren (ver sección 5.2).

Rifampicina, un inductor de la gpP, en un ensayo clínico redujo la biodisponibilidad de aliskiren en aproximadamente un 50%. Otros inductores de la gpP (hierba de San Juan o Hipérico) podrían disminuir la biodisponibilidad de aliskiren. Si bien esto no ha sido investigado con respecto a aliskiren, es conocido que la gpP también controla la recaptación tisular de una variedad de sustratos y que los inhibidores de la gpP pueden aumentar los cocientes entre las concentraciones tisulares y plasmáticas. Por ello, los inhibidores de la gpP pueden aumentar más los niveles tisulares que los niveles plasmáticos. El potencial de interacciones farmacológicas en el lugar de unión a la gpP probablemente dependerá del grado de inhibición de este transportador.

- Inhibidores moderados de la gpP

La administración concomitante de ketoconazol (200 mg) o verapamilo (240 mg) con aliskiren (300 mg) provocó un aumento del 76% o 97%, respectivamente, del AUC de aliskiren. Es de esperar que el cambio en los niveles plasmáticos de aliskiren en presencia de ketoconazol o verapamilo esté dentro del rango que se alcanzaría si se doblara la dosis de aliskiren. En ensayos clínicos controlados se demostró que dosis de aliskiren de hasta 600 mg, lo que corresponde al doble de la dosis máxima recomendada en terapéutica, son bien toleradas. Estudios preclínicos indican que la administración concomitante de aliskiren y ketoconazol potencia la absorción gastrointestinal de aliskiren y disminuye su excreción biliar. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con ketoconazol, verapamilo u otros inhibidores moderados de la gpP (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

- Medicamentos que afectan a los niveles séricos de potasio

El uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio.

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren administrado de forma concomitante con AINEs puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por ello, se requiere precaución al combinar aliskiren con AINEs, especialmente en pacientes de edad avanzada.

- *Furosemida y torasemida*

La administración concomitante de aliskiren y furosemida no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de aliskiren pero redujo la exposición a furosemida en un 20-30% (no se ha investigado el efecto de aliskiren sobre furosemida administrada por vía intramuscular o intravenosa). Tras dosis múltiples de furosemida (60 mg/día) la administración concomitante con aliskiren (300 mg/día) en pacientes con insuficiencia cardiaca redujo la excreción urinaria de sodio y el volumen de orina durante las primeras 4 horas en un 31% y 24%, respectivamente, en comparación con furosemida sola. El peso medio de los pacientes tratados de forma concomitante con furosemida y 300 mg de aliskiren (84,6 kg) fue mayor que el peso de pacientes tratados con furosemida sola (83,4 kg). Con 150 mg/día de aliskiren se observaron cambios menores en la farmacocinética y eficacia de furosemida.

Los datos clínicos disponibles no indicaron que se usaran dosis más altas de torasemida tras la administración concomitante con aliskiren. Se conoce que la excreción renal de torasemida está mediada por transportadores de aniones orgánicos (OAT). Aliskiren se excreta mínimamente por vía renal y sólo un 0,6% de la dosis de aliskiren se recupera en orina tras la administración oral (ver sección 5.2). Sin embargo, dado que aliskiren ha demostrado ser un sustrato para el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1A2 (OATP1A2) (ver interacción con inhibidores del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)), aliskiren tiene el potencial de reducir la exposición a la torasemida plasmática mediante una interferencia con el proceso de absorción.

En pacientes tratados con aliskiren y furosemida o torasemida por vía oral, se recomienda por ello que se monitoricen los efectos de furosemida o torasemida cuando se inicia o se modifica el tratamiento con furosemida, o torasemida o aliskiren para evitar cambios en el volumen de fluido extracelular y posibles situaciones de hipervolemia (ver sección 4.4).

- *Warfarina*

No se han evaluado los efectos de aliskiren sobre la farmacocinética de warfarina.

- *Interacciones con los alimentos*

Se ha demostrado que las comidas (bajo o alto contenido en grasa) reducen la absorción de aliskiren de forma significativa (ver sección 4.2). Los datos clínicos disponibles no sugieren un efecto aditivo de diferentes tipos de alimentos y/o bebidas; sin embargo, el potencial sobre la disminución de la biodisponibilidad de aliskiren debido a este efecto aditivo no se ha estudiado y por ello no puede excluirse. Debe evitarse la administración concomitante de aliskiren con zumo de fruta o bebidas que contienen extractos de plantas, incluyendo infusiones.

Sin interacciones

- En ensayos clínicos de farmacocinética de aliskiren se han estudiado los siguientes compuestos: acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, isosorbida-5-mononitrato e hidroclorotiazida. No se han identificado interacciones.
- La administración concomitante de aliskiren con metformina (↓28%), amlodipino (↑29%) o cimetidina (↑19%) provocó un cambio entre el 20% y el 30% en la C_{max} o el AUC de aliskiren. Cuando se administró con atorvastatina, el AUC y la C_{max} en estado estacionario de aliskiren aumentaron en un 50%. La administración concomitante de aliskiren no tuvo un impacto significativo sobre la farmacocinética de atorvastatina, metformina o amlodipino. Por tanto, no es necesario un ajuste de dosis ni de aliskiren ni de estos medicamentos cuando se administran conjuntamente.
- La biodisponibilidad de digoxina y verapamilo puede reducirse ligeramente con aliskiren.

- *Interacciones con CYP450*

Aliskiren no inhibe los isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A). Aliskiren no induce el CYP3A4. Por tanto no cabe esperar que aliskiren afecte la exposición sistémica de sustancias que inhiban, induzcan o se metabolicen por estas enzimas. Aliskiren se metaboliza marginalmente por los enzimas del citocromo P450. Por ello, no se debe esperar interacciones debidas a la inhibición o inducción de los isoenzimas CYP450. Sin embargo, los inhibidores del CYP3A4 a menudo también afectan a la gpP. Por tanto, puede esperarse que el aumento de la exposición a aliskiren durante la administración concomitante con inhibidores del CYP3A4 también inhiba la gpP (ver otras referencias sobre la gpP en la sección 4.5).

- *Sustratos de la gpP o inhibidores débiles*

No se han observado interacciones importantes con atenolol, digoxina, amlodipino o cimetidina. Cuando se administró con atorvastatina (80 mg), el AUC de aliskiren (300 mg) en estado estacionario y la C_{max} aumentaron en un 50%. En experimentos con animales, se ha demostrado que la gpP es un factor determinante de la biodisponibilidad de aliskiren. Los inductores de la gpP (hierba de San Juan, rifampicina) pueden, por tanto, disminuir la biodisponibilidad de aliskiren.

- *Inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)*

Estudios preclínicos indican que aliskiren podría ser un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos. Por ello, existe un potencial de interacciones entre los inhibidores de los OATP y aliskiren cuando se administran de forma concomitante (ver interacción con el zumo de fruta).

Información sobre las interacciones de amlodipino

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Inhibidores CYP3A4*

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

- *Inductores CYP3A4*

No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan)) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipino. Se debe tener precaución cuando amlodipino se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4.

- *Zumo de pomelo*

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

- *Dantroleno (infusión)*

En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

- Los efectos reductores de amlodipino sobre la presión arterial aumentan los efectos reductores de otros medicamentos antihipertensivos sobre la presión arterial.

- La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

Sin interacción

- En ensayos clínicos de interacción, amlodipino no afectó a la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Los profesionales sanitarios que prescriban Rasilamlo deben asesorar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial durante el embarazo. Debe realizarse un cambio a un tratamiento antihipertensivo alternativo adecuado con antelación a la planificación de un embarazo ya que Rasilamlo no debe administrarse en mujeres que planeen quedarse embarazadas.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de aliskiren en mujeres embarazadas. Aliskiren no fue teratogénico en ratas o conejos (ver sección 5.3). Sin embargo, otras sustancias que actúan directamente sobre el SRAA se han asociado con graves malformaciones fetales y letalidad neonatal. Como cualquier medicamento que actúe directamente sobre el SRAA, aliskiren no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

No se ha establecido la seguridad de amlodipino en humanos durante el embarazo. Los estudios reproductivos en ratas no han mostrado toxicidad a excepción de un retraso en la fecha del alumbramiento y una prolongación de la duración del parto con dosis 50 veces mayores a las dosis recomendadas en humanos (ver sección 5.3). El uso durante el embarazo solo se recomienda cuando no existe una alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma conlleva un riesgo mayor para la madre y el feto.

Rasilamlo no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo. Rasilamlo está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

Si se detecta un embarazo durante el tratamiento, el tratamiento con Rasilamlo debe interrumpirse lo antes posible.

Lactancia

Se desconoce si aliskiren y/o amlodipino se excretan en la leche materna. Aliskiren se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia.

Dado que se dispone de información insuficiente/limitada sobre la excreción de aliskiren y amlodipino en la leche materna humana o en animales, no puede excluirse un riesgo en el recién nacido/lactante. Por ello, no se recomienda administrar Rasilamlo a mujeres que estén dando el pecho.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Rasilamlo tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre fertilidad con el uso de Rasilamlo.

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). La fertilidad de ratas no se estuvo afectada con dosis de hasta 250 mg/kg/día de aliskiren (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareo o somnolencia al tomar Rasilamlo.

La influencia de amlodipino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Si los pacientes que toman amlodipino presentan mareos, cefalea, fatiga o náuseas, la capacidad de respuesta puede verse afectada.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Rasilamlo que se muestra a continuación está basado en los estudios clínicos realizados con Rasilamlo y en el perfil de seguridad conocido para los componentes individuales aliskiren y amlodipino. La información de seguridad de Rasilamlo en pacientes de 75 años y mayores es limitada.

Las reacciones adversas más frecuentes de Rasilamlo son hipotensión y edema periférico. Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales de Rasilamlo (aliskiren y amlodipino) y que se han incluido en la tabla de reacciones adversas pueden ocurrir con Rasilamlo.

Tabla de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran por frecuencia, en orden decreciente de frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas observadas con Rasilamlo o con la monoterapia con uno o ambos de los dos componentes se incluyen en la siguiente tabla. Para a las reacciones adversas observadas en más de un componente de la combinación a dosis fija, en la siguiente tabla se incluye la frecuencia más alta.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Leucopenia ^{am} , trombocitopenia ^{am}
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Reacciones anafilácticas ^a , reacciones de hipersensibilidad ^a
Muy raras	Reacciones alérgicas ^{am}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raras	Hiper glucemia ^{am}
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Insomnio ^{am} , cambios de humor (incluyendo ansiedad) ^{am} , depresión ^{am}
Raras	Confusión ^{am}

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Somnolencia ^{am} , cefalea (especialmente al inicio del tratamiento) ^{am}
Poco frecuentes	Temblores ^{am} , disgeusia ^{am} , síncope ^{am} , hipoestesia ^{am} , parestesia ^{am}
Muy raras	Hipertonía ^{am} , neuropatía periférica ^{am}
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía) ^{am}
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Tinnitus ^{am}
Frecuencia no conocida	Vértigo ^a
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Mareo ^{a,am} , palpitaciones ^{a,am} , edema periférico ^{c,a,am*}
Muy raras	Infarto de miocardio ^{am} , arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación atrial) ^{am}
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos ^{am} , hipotensión ^{c,a,am}
Muy raras	Vasculitis ^{am}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea ^{a,am} , rinitis ^{am} , tos ^{a,am}
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Diarrea ^a , dolor abdominal ^{am} , náuseas ^{a,am}
Poco frecuentes	Vómitos ^{a,am} , dispepsia ^{am} , alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento) ^{am} , sequedad de boca ^{am}
Muy raras	Pancreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hiperplasia gingival ^{am}
Trastornos hepato biliares	
Muy raras	Hepatitis ^{a,am} , ictericia ^{a,am} , elevación de las enzimas hepáticas (la mayoría concordantes con colestasis) ^{am}
Frecuencia no conocida	Trastorno hepático ^{a,**} , fallo hepático ^{a,***}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) que incluyen síndrome de Stevens Johnson ^a , necrolisis epidérmica tóxica (NET) ^a , reacciones en la mucosa bucal ^a , erupción ^{a,am} , prurito ^{a,am} , urticaria ^{a,am} , alopecia ^{am} , púrpura ^{am} , decoloración de la piel ^{am} , hiperhidrosis ^{am} , exantema ^{am}
Raras	Angioedema ^a , eritema ^a
Muy raras	Eritema multiforme ^{am} , dermatitis exfoliativa ^{am} , síndrome de Stevens-Johnson ^{am} , edema de Quincke ^{am} , fotosensibilidad ^{am}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia ^{a,am} , hinchazón de los tobillos ^{am}
Poco frecuentes	Mialgia ^{am} , espasmos musculares ^{am} , dolor de espalda ^{am}
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda ^a , deterioro de la función renal ^a , alteraciones de la micción ^{am} , nicturia ^{am} , aumento de la frecuencia urinaria ^{am}
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Impotencia ^{am} , ginecomastia ^{am}

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga ^{am}
Poco frecuentes	Dolor torácico ^{am} , astenia ^{am} , dolor ^{am} , malestar ^{am}
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Hiperpotasemia ^a
Poco frecuentes	Enzimas hepáticas aumentadas ^a , aumento de peso ^{am} , pérdida de peso ^{am}
Raras	Disminución de la hemoglobina ^a , disminución del hematocrito ^a , aumento de la creatinina en sangre ^a
Frecuencia no conocida	Hiponatremia ^a

^c Reacciones adversas observadas con Rasilamlo;

^a Reacciones adversas observadas con la monoterapia con aliskiren;

^{am} Reacciones adversas observadas con la monoterapia con amlodipino;

* El edema periférico es conocido como una reacción adversa dosis dependiente de amlodipino y también se ha notificado con el tratamiento con aliskiren en la experiencia post-comercialización. La reacción adversa notificada con más frecuencia en los ensayos clínicos de Rasilamlo fue edema periférico, que se observó con una frecuencia inferior o igual a la observada con las dosis correspondientes de amlodipino pero con una frecuencia mayor que con aliskiren;

** Casos aislados de trastorno hepático con síntomas clínicos y evidencia de laboratorio de disfunción hepática más marcada;

*** Incluyendo un caso de «fallo hepático fulminante» notificado en la experiencia post-comercialización, para el cual no se puede excluir una relación causal con aliskiren.

Información adicional sobre los componentes individuales

Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales pueden producirse con Rasilamlo a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Aliskiren

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema durante el tratamiento con aliskiren.

En ensayos clínicos controlados, raramente se notificaron casos de angioedema y reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con aliskiren, con una incidencia comparable a la registrada con el tratamiento con placebo o comparadores.

También se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) durante la experiencia post-comercialización. Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos estuvieron asociados con la administración de otros medicamentos conocidos por causar angioedema, incluyendo antagonistas del SRAA (IECAs o ARA II).

En la experiencia post-comercialización se han notificado casos de angioedema o reacciones similares a angioedema al administrar concomitantemente aliskiren con IECAs y/o ARA II.

También se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas durante la experiencia post-comercialización (ver sección 4.4).

En el caso de cualquier signo que sugiera una reacción de hipersensibilidad/angioedema (en particular dificultades en la respiración o al tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua, mareos), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico (ver sección 4.4).

Se ha notificado artralgia durante la experiencia post-comercialización. En algunos casos esto ha ocurrido como parte de una reacción de hipersensibilidad.

En la experiencia post-comercialización, se ha notificado disfunción renal y casos de insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

Exploraciones complementarias

En ensayos clínicos controlados, la administración de aliskiren raramente se asoció con cambios clínicamente relevantes en los parámetros estándar de laboratorio. En ensayos clínicos en pacientes hipertensos, aliskiren no provocó efectos clínicamente importantes sobre el colesterol total, el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), los triglicéridos en ayunas, la glucosa en ayunas o el ácido úrico.

Hemoglobina y hematocrito: Se han observado pequeños descensos en los valores de hemoglobina y hematocrito (descensos medios de aproximadamente 0,05 mmol/l y 0,16 en el porcentaje de volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a una anemia. Este efecto también se observa con otros medicamentos que actúan sobre el SRAA, como los IECA y los ARA II.

Niveles séricos de potasio: Con aliskiren se ha observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden ser exacerbados por el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el SRAA o por los AINEs. De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea.

Población pediátrica: En base a la cantidad limitada de datos de seguridad disponibles a partir de un estudio farmacocinético de tratamiento con aliskiren en 39 niños hipertensos de 6-17 años de edad, se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sean similares a lo observado en adultos hipertensos. En cuanto a otros bloqueantes del SRAA, la cefalea es un acontecimiento adverso común en niños tratados con aliskiren.

Amlodipino

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

No hay experiencia de sobredosis con Rasilamlo. La manifestación más probable de una sobredosis con Rasilamlo sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren y amlodipino.

Con aliskiren, la manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren.

Con amlodipino, los datos disponibles sugieren que una sobredosis grave puede dar lugar a una excesiva vasodilatación periférica y una posible taquicardia refleja. Con amlodipino se ha notificado hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.

Tratamiento

Si se produce hipotensión sintomática con Rasilamlo, se debe iniciar un tratamiento de soporte.

La hipotensión clínicamente significativa debido a una sobredosis de amlodipino requiere soporte cardiovascular incluyendo una monitorización frecuente de la función respiratoria y cardíaca, elevación de las extremidades y atención al volumen de fluido circulante y la producción de orina.

Un vasoconstrictor puede ser de ayuda para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre y cuando su uso no esté contraindicado. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

En algunos casos puede ser beneficioso un lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos hasta 2 horas después de la ingestión de 10 mg de amlodipino ha mostrado disminuir la absorción de amlodipino.

Dado que amlodipino se une de forma elevada a las proteínas del plasma, es poco probable que una diálisis sea beneficiosa.

En un ensayo realizado en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD) que recibían hemodiálisis, el aclaramiento de aliskiren por diálisis fue bajo (<2% del aclaramiento oral). Por ello la diálisis no es adecuada para tratar una sobreexposición a aliskiren.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; inhibidores de la renina, código ATC: C09XA53

Rasilamlo combina dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina y amlodipino al grupo de los antagonistas de los canales del calcio.

Rasilamlo

La administración del tratamiento combinado con aliskiren y amlodipino surge de las acciones de estos dos medicamentos en sistemas diferentes pero complementarios que regulan la presión arterial. Los antagonistas de los canales del calcio actúan para prevenir el flujo de calcio en las células del músculo liso vascular, de ese modo previene la contracción de las células del músculo liso y la vasoconstricción. Los inhibidores de la renina suprimen la actividad enzimática de la renina, de ese modo inhiben la formación de angiotensina II, la principal molécula efectora del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La angiotensina II causa vasoconstricción y reabsorción de agua y sodio. De este modo, amlodipino inhibe directamente la vasoconstricción y reduce la resistencia vascular, mientras que aliskiren al controlar la producción de angiotensina II, puede también inhibir la vasoconstricción pero adicionalmente mover el balance entre sodio y agua hacia los niveles necesarios para las condiciones de normotensión. La acción combinada de aliskiren y amlodipino en estos dos factores que regulan la presión arterial central (vasoconstricción y efectos hipertensivos mediados por el SRAA) da lugar a efectos antihipertensivos más efectivos que los observados con la monoterapia.

Rasilamlo se estudió en algunos ensayos clínicos a largo plazo controlados con placebo y tratamiento activo que incluyeron un total de 5.570 pacientes hipertensos con hipertensión de leve a moderada (presión arterial diastólica entre 90 mmHg y 109 mmHg).

En pacientes hipertensos no controlados por los componentes en monoterapia, la administración una vez al día de Rasilamlo proporcionó reducciones clínicamente significativas dosis dependientes tanto en la presión arterial sistólica como diastólica.

Cuando se administra a los pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con aliskiren o amlodipino, Rasilamlo da lugar a mayores reducciones de la presión arterial tras una semana de tratamiento que los componentes en monoterapia y el efecto casi máximo se alcanza tras cuatro semanas de tratamiento.

En un ensayo clínico en 820 pacientes aleatorizados que no respondieron adecuadamente al tratamiento con 300 mg de aliskiren, la combinación de 300 mg/10 mg de aliskiren/amlodipino produjo reducciones de la presión arterial sistólica/diastólica media de 18,0/13,1 mmHg que fueron mayores y estadísticamente significativas que la monoterapia con 300 mg de aliskiren. La combinación a una dosis de 300 mg/5 mg también mostró una reducción de la presión arterial mayor y estadísticamente significativa que la monoterapia con 300 mg de aliskiren. En un subgrupo de 584 pacientes, la combinación de aliskiren/amlodipino produjo reducciones adicionales de la presión arterial media sistólica/diastólica de 7,9/4,8 mmHg y 11,7/7,7 mmHg para las dosis de 300/5 mg y 300/10 mg respectivamente en comparación con 300 mg de aliskiren (el subgrupo está formado por pacientes sin lecturas aberrantes, definido por una diferencia en la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 10 mmHg en la basal o punto final).

En un ensayo clínico en 847 pacientes aleatorizados que no respondieron adecuadamente al tratamiento con 10 mg de amlodipino, la combinación de 150 mg/10 mg y 300 mg/10 mg de aliskiren/amlodipino produjo reducciones de la presión arterial media sistólica/diastólica de 11,0/9,0 mmHg y 14,4/11,0 mmHg respectivamente, que fueron estadísticamente mayores que la monoterapia con 10 mg de amlodipino. En un subgrupo de 549 pacientes, la combinación de aliskiren/amlodipino produjo reducciones adicionales de la presión arterial media sistólica/diastólica de 4,0/2,2 mmHg y 7,6/4,7 mmHg para las dosis de 150/10 mg y 300/10 mg respectivamente en comparación con 10 mg de amlodipino (el subgrupo está formado por pacientes sin lecturas aberrantes, definido por una diferencia en la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 10 mmHg en la basal o punto final).

En un ensayo clínico en 545 pacientes aleatorizados que no respondieron adecuadamente a 5 mg de amlodipino, la combinación de 150 mg de aliskiren/5 mg de amlodipino produjo a una mayor reducción de la presión arterial que en los pacientes que continuaron con 5 mg de amlodipino.

En un ensayo clínico de 8 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupo factorial paralelo, en 1,688 pacientes con hipertensión leve a moderada, el tratamiento con Rasilamlo a dosis de 150 mg/5 mg a 300 mg/10 mg produjo reducciones de la presión arterial media dosis dependientes clínicamente significativas (sistólica/diastólica) que oscilaron entre 20,6/14,0 mmHg y 23,9/16,5 mmHg, respectivamente, en comparación a 15,4/10,2 mmHg para 300 mg de aliskiren, 21,0/13,8 mmHg para 10 mg de amlodipino y 6,8/5,4 mmHg con placebo en una población de pacientes con una presión arterial media basal de 157,3/99,7 mmHg. Éstas fueron estadísticamente significativas en comparación con placebo y aliskiren para todas las dosis. Las reducciones de la presión arterial con la combinación se mantuvieron durante todo del intervalo de administración de 24 horas. En un subgrupo de 1.069 pacientes, Rasilamlo produjo reducciones de la presión arterial media (sistólica/diastólica) que oscilaron entre 20,6/13,6 mmHg y 24,2/17,3 mmHg (el subgrupo está formado por pacientes sin lecturas aberrantes, definido por una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 10 mmHg en la basal o punto final).

La seguridad de Rasilamlo se ha evaluado en estudios de hasta un año de duración.

Actualmente no se conocen los efectos de Rasilamlo sobre la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular, la morbilidad cardiovascular y el daño en órganos diana.

Rasilamlo ha sido administrado en más de 2.800 pacientes en ensayos clínicos finalizados que incluyeron 372 pacientes durante uno o más años. El tratamiento con Rasilamlo a dosis de hasta 300 mg/10 mg tuvo una incidencia global de eventos adversos similar a la de las monoterapias con los componentes. La incidencia de efectos adversos no estuvo asociada con el género, edad, índice de masa corporal, raza o etnia. No hubo reacciones adversas nuevas que ocurrieran específicamente con Rasilamlo además de las que se sabe que están asociadas a las monoterapias individuales. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 1.688 pacientes con hipertensión leve a moderada, la interrupción del tratamiento debida a eventos adversos clínicos ocurrió en un 1,7% de los pacientes tratados con Rasilamlo frente al 1,5% de los pacientes a los que se administró placebo.

Aliskiren

Aliskiren es un inhibidor directo, selectivo y potente de la renina humana, de naturaleza no peptídica y activo por vía oral.

Mediante la inhibición del enzima renina, aliskiren inhibe el SRAA en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo, por consiguiente, los niveles de angiotensina I y angiotensina II. A diferencia de otros medicamentos inhibidores del SRAA (IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)) que causan un aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática (ARP), el tratamiento con aliskiren disminuye la ARP en pacientes hipertensos en aproximadamente un 50-80%. Se observaron reducciones similares con aliskiren en combinación con otros medicamentos antihipertensivos. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre ARP.

Hipertensión

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de aliskiren a dosis de 150 mg y 300 mg produjo una reducción dosis-dependiente en la presión arterial sistólica y diastólica, que se mantenía durante todo el intervalo de administración de 24 horas (manteniendo el beneficio hasta la mañana siguiente) con un índice T/P medio (peak to trough ratio) para la respuesta diastólica de hasta el 98% para la dosis de 300 mg. Tras 2 semanas de tratamiento se alcanzó el 85-90% del máximo efecto hipotensor. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento de larga duración y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal y origen étnico. Aliskiren se ha estudiado en 1.864 pacientes de 65 años o mayores y en 426 pacientes de 75 años o mayores.

Los ensayos clínicos de aliskiren en monoterapia han mostrado un efecto hipotensor comparable al de otras clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo los IECA y los ARA II. Comparado con un diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), 300 mg de aliskiren disminuyeron la presión sistólica/diastólica en 17,0/12,3 mmHg, en comparación con una disminución de 14,4/10,5 mmHg con 25 mg de HCTZ tras 12 semanas de tratamiento.

Se han realizado ensayos clínicos de las combinaciones terapéuticas de aliskiren con el diurético hidroclorotiazida y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron bien toleradas. Aliskiren indujo un efecto hipotensor aditivo cuando se combinó con hidroclorotiazida.

La eficacia y seguridad del tratamiento basado en aliskiren se compararon con el tratamiento basado en ramipril en un ensayo clínico de no inferioridad de 9 meses en 901 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) con hipertensión esencial sistólica. Aliskiren a dosis de 150 mg o 300 mg al día o ramipril a dosis de 5 mg o 10 mg al día fueron administrados durante 36 semanas con la adición opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) en la semana 12, y amlodipino (5 mg o 10 mg) en la semana 22. Durante el periodo de 12 semanas, la monoterapia con aliskiren disminuyó la presión arterial sistólica/diastólica en 14,0/5,1 mmHg, en comparación con 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coherente con la no inferioridad de aliskiren respecto a ramipril en las dosis seleccionadas, y las diferencias en la presión arterial sistólica y diastólica fueron estadísticamente significativas. La tolerabilidad fue comparable en los dos brazos de tratamiento, sin embargo en el régimen con ramipril se notificó tos más a menudo que en el régimen con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mientras que la diarrea fue más frecuente en el régimen con aliskiren que en el régimen con ramipril (6,6% vs. 5,0%).

En un ensayo clínico de 8 semanas en 754 pacientes hipertensos de edad avanzada (≥ 65 años) y de edad muy avanzada (30% ≥ 75 años) aliskiren a dosis de 75 mg, 150 mg y 300 mg produjo una reducción superior estadísticamente significativa en la presión arterial (sistólica y diastólica) cuando se comparó con placebo. No se detectó un efecto reductor adicional sobre la presión arterial con 300 mg de aliskiren en comparación con 150 mg de aliskiren. Las tres dosis fueron bien toleradas en pacientes de edad avanzada y en pacientes de edad muy avanzada.

No se han registrado casos de hipotensión tras la primera dosis ni tampoco efectos sobre la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados en ensayos clínicos controlados. Se ha observado poco frecuentemente un efecto hipotensor excesivo (0,1%) en pacientes con hipertensión no complicada tratados con aliskiren en monoterapia. La hipotensión también fue poco frecuente ($< 1\%$) durante el tratamiento de combinación con otros medicamentos antihipertensivos. Tras la interrupción del tratamiento, las cifras de presión arterial revirtieron gradualmente al valor inicial al cabo de varias semanas, sin evidencia de efecto rebote en la presión arterial ni en la ARP.

En un ensayo clínico de 36 semanas que involucró a 820 pacientes con disfunción ventricular izquierda isquémica, no se detectaron cambios en el remodelado ventricular evaluado mediante el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo con aliskiren en comparación con placebo añadido al tratamiento de base.

Las tasas combinadas de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco recurrente, ictus y muerte súbita resucitada fueron similares en el grupo con aliskiren y en el grupo con placebo. Sin embargo, en los pacientes que recibían aliskiren hubo una tasa significativamente mayor de hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal en comparación con el grupo con placebo.

Aliskiren ha sido evaluado respecto al beneficio cardiovascular y/o renal en un ensayo clínico randomizado, controlado con placebo, doble ciego en 8.606 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica (evidenciada por una proteinuria y/o TFG < 60 ml/min/1,73 m²) con o sin enfermedad cardiovascular. En la mayoría de pacientes la presión arterial estaba bien controlada a nivel basal. La variable principal fue una combinación de complicaciones cardiovasculares y renales.

En este ensayo, 300 mg de aliskiren se compararon con placebo cuando se añadieron al tratamiento estándar que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina. El ensayo clínico fue interrumpido prematuramente porque era poco probable que los participantes se beneficiaran de la administración de aliskiren. Los resultados finales del ensayo indicaron una tasa de riesgo para la variable principal de 1,097 a favor del grupo con placebo (Intervalo de confianza al 95,4%: 0,987; 1,218; valor de p de 2-colas $p=0,0787$). Además, se observó un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos con aliskiren en comparación con placebo (38,2% frente al 30,3%). En particular hubo un aumento de la incidencia de disfunción renal (14,5% frente al 12,4%), hiperpotasemia (39,1% frente al 29,0%), acontecimientos relacionados con hipotensión (19,9% frente al 16,3%) y variables finales adjudicadas a ictus (3,4% frente al 2,7%). El aumento de la incidencia de ictus fue mayor en pacientes con insuficiencia renal.

Se ha evaluado la administración de 150 mg de aliskiren (que se aumentó hasta 300 mg cuando fue tolerado) añadido al tratamiento convencional en un ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo en 1.639 pacientes hospitalizados con fracción de eyección reducida debido a un episodio de insuficiencia cardíaca aguda (Clase III-IV de la NYHA) que estaban hemodinámicamente estables al inicio. La variable principal fue muerte cardiovascular o rehospitalización por insuficiencia cardíaca en 6 meses; las variables secundarias se evaluaron a los 12 meses.

El ensayo no mostró ningún beneficio al administrar aliskiren añadido al tratamiento de referencia en la insuficiencia cardíaca aguda y mostró un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus. Los resultados del ensayo indicaron un efecto no significativo de aliskiren con un cociente de riesgo de 0,92 (intervalo de confianza al 95%: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren versus placebo). Se notificaron diversos efectos del tratamiento con aliskiren respecto a la mortalidad total a los 12 meses dependiendo del estado de la diabetes mellitus. En el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus el cociente de riesgo fue 1,64 favorable a placebo (intervalo de confianza al 95%: 1,15-2,33), mientras que el cociente de riesgo en el subgrupo de pacientes sin diabetes fue de 0,69 favorable a aliskiren (intervalo de confianza al 95%: 0,50-0,94); valor de p para la interacción=0,0003. Se ha observado un aumento de la incidencia de hiperpotasemia (20,9% frente al 17,5%), insuficiencia renal/fallo renal (16,6% frente al 12,1%) e hipotensión (17,1% frente al 12,6%) en el grupo con aliskiren en comparación con placebo y fue mayor en pacientes con diabetes.

No se conoce aún si aliskiren tiene efectos sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular.

En la actualidad los datos de eficacia a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con aliskiren no están disponibles.

Electro fisiología cardíaca

No se han registrado efectos sobre el intervalo QT en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y comparador activo, utilizando electrocardiografía estándar y Holter.

Amlodipino

El componente amlodipino de Rasilamlo inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos.

Los procesos de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

Amlodipino ha demostrado efectos clínicos beneficiosos en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad de la arteria coronaria documentada angiográficamente.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.

Uso en pacientes con hipertensión

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de mortalidad-morbilidad denominado *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* para comparar nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (antagonistas de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona a dosis de 12,5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizaron un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o ictus previo (>6 meses antes del reclutamiento) u otra enfermedad cardiovasculares arterosclerótica documentada (tasa global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), lipoproteínas de alta densidad - colesterol <35 mg/dl o <0,906 nmol/l (11,6%) o hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada mediante un electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), hábito tabáquico (21,9%).

La variable primaria fue una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en la variable primaria entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: tasa de riesgo (TR) 0,98 IC del 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardiaca (componente de un compuesto combinado de la variable cardiovascular) fue significativamente mayor en el grupo con amlodipino en comparación con el grupo con clortalidona (10,2% vs 7,7%, TR 1,38, IC del 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona TR 0,96 IC del 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Rasilamlo en los diferentes grupos de la población pediátrica en hipertensión esencial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Aliskiren

Absorción

Tras la absorción oral, las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren se alcanzan después de 1-3 horas. La biodisponibilidad absoluta de aliskiren es aproximadamente del 2-3%. Las comidas con un alto contenido en grasa reducen la C_{max} en un 85% y el AUC en un 70%. En estado estacionario las comidas con un bajo contenido en grasas reducen la C_{max} en un 76% y el AUC_{0-1au} en un 67% en los pacientes hipertensos. Tras la administración de una dosis única diaria, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5-7 días; dichas concentraciones son aproximadamente el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

Transportadores

En estudios preclínicos se ha observado que el MDR1/Mdr1a/1b (gpP) es el mayor sistema de eflujo relacionado con la absorción intestinal y la excreción biliar de aliskiren.

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución medio en el estado estacionario es de aproximadamente 135 litros, lo que indica que aliskiren se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. La unión de aliskiren a las proteínas plasmáticas es moderada (47-51%) e independiente de la concentración.

Biotransformación y eliminación

La semivida de eliminación es de aproximadamente 40 horas (rango 34-41 horas). Aliskiren se elimina principalmente inalterado con las heces (78%). Se metaboliza aproximadamente el 1,4% de la dosis oral total. El enzima responsable de este metabolismo es el CYP3A4. Aproximadamente el 0,6% de la dosis se recupera en orina tras la administración oral. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático medio es de aproximadamente 9 l/h.

Linealidad

La exposición a aliskiren aumentó más que proporcionalmente respecto al incremento en la dosis. Tras la administración de una dosis única en el intervalo de dosis de 75 a 600 mg, la administración subsiguiente de una dosis doble dio como resultado un incremento de ~2,3 y 2,6 veces en el AUC y la C_{max} , respectivamente. La no-linealidad puede ser más pronunciada en el estado estacionario. No se han identificado los mecanismos responsables de la desviación de la linealidad. Un posible mecanismo es la saturación de los transportadores en el lugar de la absorción o en la vía del aclaramiento hepatobiliar.

Población pediátrica

En un estudio farmacocinético de tratamiento con aliskiren en 39 pacientes pediátricos hipertensos entre 6 a 17 años de edad a los que se administraron dosis diarias de 2 mg/kg o 6 mg/kg de aliskiren en forma de gránulos (3,125 mg/comprimido), los parámetros farmacocinéticos fueron similares a los de los adultos. Los resultados de este estudio no sugirieron que la edad, peso corporal o sexo tengan un efecto significativo en la exposición sistémica a aliskiren (ver sección 4.2).

Los resultados de un estudio *in vitro* sobre MDR1 en tejido humano sugirieron un patrón de maduración del transportador MDR1 (gpP) dependiente de la edad y del tejido. Se observó una alta variabilidad inter individual en los niveles de expresión del ARNm (hasta 600 veces). La expresión del ARNm MDR1 hepático fue menor de forma estadísticamente significativa en muestras de fetos, neonatos y lactantes hasta los 23 meses de edad.

No se puede determinar la edad a la que el sistema de transporte está maduro. Hay un potencial de sobreexposición a aliskiren en niños con un sistema MDR1 (gpP) inmaduro (ver “Transportadores” más arriba y las secciones 4.2, 4.4 y 5.3).

Amlodipino

Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha estimado entre el 64% y el 80%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios *in vitro* con amlodipino han mostrado que aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación

Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos, con un 10% de fármaco inalterado y un 60% de metabolitos excretados en la orina.

La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días.

Linealidad

Amlodipino presenta una farmacocinética lineal entre el rango terapéutico de dosis de 5 mg y 10 mg.

Aliskiren/amlodipino

Tras la administración oral de Rasilamlo, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima mediana es de 3 horas para aliskiren y 8 horas para amlodipino. La velocidad y grado de absorción de Rasilamlo son similares en ayunas a los de aliskiren y amlodipino cuando se administran como monoterapias individuales. Con Rasilamlo no se ha realizado ningún estudio de bioequivalencia tras la administración de una comida ligera.

Los resultados de un ensayo sobre el efecto de los alimentos utilizando una comida estándar con un alto contenido en grasas con un comprimido de 300 mg/10 mg de la combinación a dosis fija mostraron que los alimentos reducen la velocidad y grado de absorción de aliskiren en el comprimido de combinación a dosis fija con una magnitud similar de los efectos como en la monoterapia con aliskiren. Al igual que con la formulación de la monoterapia, los alimentos no tienen efecto sobre la farmacocinética de amlodipino en el comprimido de la combinación a dosis fijas.

Características en pacientes

Aliskiren

Aliskiren es un tratamiento antihipertensivo eficaz que se administra una vez al día en pacientes adultos, independientemente del sexo, edad, índice de masa corporal y origen étnico.

El AUC es un 50% más elevado en pacientes de edad avanzada (>65 años) que en pacientes jóvenes. El sexo, peso y origen étnico no tienen influencia clínicamente relevante sobre la farmacocinética de aliskiren.

Se evaluó la farmacocinética de aliskiren en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. La C_{max} y el AUC relativos de aliskiren en individuos con insuficiencia renal oscilaron entre 0,8 y 2 veces los valores en el estado estacionario en individuos sanos tras la administración de dosis únicas. Sin embargo, la variabilidad observada no se correlaciona con la gravedad de la insuficiencia renal. No se requiere un ajuste de la dosis inicial de aliskiren en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). Aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²).

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que recibían hemodiálisis. La administración de una dosis única de 300 mg de aliskiren se asoció a cambios muy pequeños en la farmacocinética de aliskiren (cambio en la C_{max} de menos de 1,2 veces; aumento del AUC de hasta 1,6 veces) en comparación con individuos sanos como control. El periodo de hemodiálisis no alteró de forma significativa la farmacocinética de aliskiren en pacientes con ESRD. Por ello, si se considera necesaria la administración de aliskiren en pacientes con ESRD que reciben hemodiálisis, en estos pacientes no está justificado ningún ajuste de la dosis. Sin embargo, el uso de aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

La farmacocinética de aliskiren no se vio afectada significativamente en pacientes con enfermedad hepática leve a grave. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis inicial de aliskiren en pacientes con insuficiencia hepática leve a grave.

Amlodipino

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los sujetos jóvenes y de edad avanzada. El aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el AUC y en la semivida de eliminación en pacientes de edad avanzada. En este ensayo, los aumentos en el AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como se esperaba para el grupo de edad de los pacientes (ver sección 4.4).

Se ha realizado un estudio farmacocinético poblacional en 74 niños hipertensos con edades entre 1 a 17 años (con 34 pacientes de 6 a 12 años de edad y 28 pacientes de 13 a 17 años de edad) que recibieron amlodipino a dosis entre 1,25 y 20 mg administradas una o dos veces al día. En niños de 6 a 12 años y en adolescentes de 13-17 años el aclaramiento oral típico (CL/F) fue 22,5 y 27,4 l/h, respectivamente, en el sexo masculino y 16,4 y 21,3 l/h, respectivamente, en el sexo femenino. Se observó una gran variabilidad de exposición entre los individuos. Los datos notificados en niños menores de 6 años son limitados.

La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con insuficiencia hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento del AUC de aproximadamente un 40-60%. Por ello debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aliskiren

El potencial carcinógeno se evaluó en un estudio de 2 años en ratas y en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos. No se observó potencial carcinógeno. Se registraron un caso de adenoma de colon y otro de adenocarcinoma de ciego en ratas a dosis de 1.500 mg/kg/día, pero no fueron estadísticamente significativos. Aunque aliskiren tiene potencial irritativo conocido, los márgenes de seguridad en humanos se consideraron apropiados, obtenidos durante un ensayo en voluntarios sanos con la dosis de 300 mg, estableciéndose un margen de 9 a 11 veces en base a concentraciones fecales, o de 6 veces en base a las concentraciones en mucosa, en comparación con 250 mg/kg/día en el estudio de carcinogénesis en ratas.

Aliskiren no mostró potencial mutagénico en los estudios de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo*. Entre los estudios realizados se incluyeron estudios *in vitro* en células bacterianas y de mamíferos y estudios *in vivo* en ratas.

Los estudios de toxicidad reproductiva con aliskiren no revelaron evidencias de toxicidad embriofetal o teratogenicidad con dosis de hasta 600 mg/kg/día en ratas o 100 mg/kg/día en conejos. En ratas no se observó afectación de la fertilidad, ni del desarrollo prenatal y postnatal con dosis de hasta 250 mg/kg/día. Las dosis administradas a ratas y conejos dieron lugar a exposiciones sistémicas de 1 a 4 y 5 veces superiores, respectivamente, a la dosis máxima recomendada en humanos (300 mg).

Los estudios farmacológicos de seguridad no revelaron ningún efecto adverso sobre la función nerviosa central, respiratoria o cardiovascular. Los hallazgos durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales fueron consistentes con el potencial irritativo local conocido o los efectos farmacológicos esperados de aliskiren.

Estudios en animales jóvenes

Se realizó un estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratas jóvenes a los 8 días post-parto durante 4 semanas con aliskiren administrado a dosis de 30, 100 o 300 mg/kg/día. Se observó una alta mortalidad aguda (en horas) y una grave morbilidad a dosis de 100 y 300 mg/kg/día (2,3 y 6,8 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) sobre la base de mg/m² considerando un paciente adulto de 60 kg) sin causa de muerte establecida y ocurriendo sin signos o síntomas prodrómicos. El cociente entre una dosis letal de 100 mg/kg/día y el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) de 30 mg/kg/día es inesperadamente bajo.

Se realizó otro estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratas jóvenes a los 14 días post-parto durante 8 semanas con aliskiren administrado a dosis de 30, 100 o 300 mg/kg/día. Se observó una mortalidad tardía con 300 mg/kg/día (8,5 veces la MRHD sobre la base de mg/m² considerando un paciente adulto de 60 kg) sin causa de muerte establecida.

En las ratas jóvenes que sobrevivieron no se observaron efectos sobre el comportamiento o desarrollo reproductivo.

La exposición plasmática de aliskiren (AUC) con dosis de 100 mg/kg/día fue casi 4 veces mayor en ratas de 8 días de edad que en ratas de 14 días de edad. La exposición plasmática de aliskiren en ratas de 14 días fue entre 85 y 387 veces mayor que en ratas adultas de 64 días de edad.

Se realizó un estudio de dosis única en ratas jóvenes de edades 14, 21, 24, 28, 31 o 36 días post-parto. No se observó mortalidad o toxicidad significativa. La exposición plasmática fue de aproximadamente 100 veces mayor en ratas de 14 días y 3 veces mayor en ratas de 21 días en comparación con ratas adultas.

Se realizó un estudio mecanicístico para investigar la relación entre la edad, la exposición a aliskiren y MDR1 y la maduración de la expresión OATP2 en ratas. Los resultados mostraron que los cambios en el desarrollo de la exposición a aliskiren se correlacionaron con la ontogenia de la maduración del transportador en el yeyuno, hígado, riñón y cerebro.

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en ratas con edades entre 8 y 28 días tras la administración intravenosa de 3 mg/kg de aliskiren. El aclaramiento de aliskiren aumentó de forma dependiente de la edad. El aclaramiento en ratas de 8 o 14 días de edad fue similar, pero en estas edades el aclaramiento fue solo de un 23% del aclaramiento en ratas de 21 días de edad y un 16% del aclaramiento en ratas de 28 días de edad.

Estos estudios indican que una exposición excesiva a aliskiren (>400 veces mayor en ratas de 8 días de edad en comparación con ratas adultas) y una alta toxicidad aguda en ratas jóvenes están causadas por un MDR1 inmaduro, que sugiere que en los pacientes pediátricos con un MDR1 inmaduro hay un potencial de sobreexposición a aliskiren (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Amlodipino

Los datos de seguridad de amlodipino tanto clínicos como preclínicos están bien establecidos.

Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m²). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de espermatozoides y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m²) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Rasilamlo

Los estudios preclínicos de seguridad han demostrado que la combinación de aliskiren y amlodipino fue bien tolerada en ratas. Los hallazgos de los estudios de toxicidad por vía oral de 2 y 13 semanas en ratas fueron consistentes con los obtenidos con aliskiren y amlodipino administrados en monoterapia. No hubo toxicidad nueva o aumento de la gravedad de la toxicidad asociada con alguno de los componentes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Povidona
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blisters PVC/PCTFE – Alu:
18 meses

Blisters PA/Alu/PVC – Alu:
18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters calendario de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
Envase individual con 14, 28, 56, 98 comprimidos
Envases múltiples con 280 comprimidos (20 cajas de 14)

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
Envase individual con 30, 90 comprimidos
Envase unidosis (blíster unidosis perforado) con 56x1 comprimido
Envase múltiple unidosis (blíster unidosis perforado) con 98x1 comprimido (2 envases de 49x1)

Blisters calendario de PA/Alu/PVC – Alu:
Envase individual con 14, 28, 56 comprimidos
Envases múltiples con 98 comprimidos (2 envases de 49) y 280 comprimidos (20 envases de 14)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases o dosis.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/001-014

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización 14/abril/2011
Fecha de la última renovación

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 10 mg de amlodipino (como besilato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido ovalado, convexo, de color amarillo, con los bordes biselados, marcado con «T7» en una cara y «NVR» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rasilamlo está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con aliskiren o amlodipino en monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Rasilamlo es un comprimido al día.

El efecto antihipertensivo se manifiesta en 1 semana y el efecto es casi máximo a las 4 semanas. Si la presión arterial permanece sin controlar tras 4 a 6 semanas de tratamiento, la dosis puede ajustarse hasta un máximo de 300 mg de aliskiren/10 mg de amlodipino. La dosis debe individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

Rasilamlo puede administrarse junto con otros medicamentos antihipertensivos excepto en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular (TFG) <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Posología en pacientes que no están adecuadamente controlados con aliskiren o amlodipino en monoterapia

Rasilamlo 150 mg/10 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con 10 mg de amlodipino en monoterapia o con Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Un paciente que experimente reacciones adversas a cualquier componente por separado que estén limitadas por la dosis puede cambiarse a la presentación de Rasilamlo que contenga una dosis inferior del componente para alcanzar reducciones similares de la presión arterial.

Antes de cambiar a la combinación a dosis fija puede ser recomendable ajustar la dosis individual de cada uno de los dos componentes. Cuando sea clínicamente apropiado y de acuerdo con la posología antes mencionada, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFG 89-60 ml/min/1,73 m² y 59-30 ml/min/1,73 m², respectivamente, ver secciones 4.4 y 5.2). Rasilamlo no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática

No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en insuficiencia hepática grave; por ello, debe tenerse precaución cuando se administra Rasilamlo a pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)

Se dispone de experiencia limitada con Rasilamlo, en particular en pacientes de 75 años de edad o mayores. Por ello, debe tenerse precaución especial en estos pacientes. La dosis de inicio recomendada de aliskiren en pacientes de edad avanzada es 150 mg. Al aumentar la dosis hasta 300 mg no se observa una reducción adicional de la presión arterial clínicamente significativa en la mayoría de pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rasilamlo en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Rasilamlo está contraindicado en niños recién nacidos hasta menos de 2 años de edad y por razones de seguridad no se debe administrar a niños desde los 2 años hasta menos de 6 años de edad debido a una potencial sobreexposición a aliskiren (ver secciones 4.3, 4.4, 5.2, y 5.3).

Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua. Rasilamlo debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Debe evitarse la ingesta concomitante con zumo de fruta y/o bebidas que contienen extractos de plantas (incluyendo infusiones) (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a otros derivados de la dihidropiridina.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la glicoproteína P (gpP), y otros inhibidores potentes de la gpP (p.ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de Rasilamlo con un IECA o un ARA II está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej. estenosis de la aorta de grado severo).
- Insuficiencia cardíaca con inestabilidad hemodinámica tras un infarto agudo de miocardio.
- Niños recién nacidos hasta menos de 2 años de edad (ver secciones 4.2 y 5.3).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

En el caso de diarrea grave y persistente, debe interrumpirse el tratamiento con Rasilamlo (ver sección 4.8).

Como con cualquier medicamento antihipertensivo, la reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede dar lugar a un infarto de miocardio o a un ictus.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Se ha notificado hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente al combinar medicamentos que afectan a este sistema (ver sección 5.1). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante la combinación de aliskiren con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA II). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Insuficiencia cardíaca

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.

Para aliskiren no se dispone de datos de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca (ver sección 5.1).

Aliskiren debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con furosemida o torasemida (ver sección 4.5).

Riesgo de hipotensión sintomática

Puede aparecer hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con Rasilamlo en los siguientes casos:

- Pacientes con depleción marcada de volumen o pacientes con depleción de sodio (p.ej. aquellos recibiendo altas dosis de diuréticos) o
- Uso combinado de aliskiren con otros agentes que actúan sobre el SRAA.

La depleción de volumen o de sodio debe corregirse antes de administrar Rasilamlo, o se debe iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica. En pacientes con hipertensión no complicada tratados con Rasilamlo en ensayos clínicos controlados a corto plazo, la incidencia de hipotensión fue baja (0,2%).

Insuficiencia renal

En los ensayos clínicos, aliskiren no se ha estudiado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (creatinina sérica ≥ 150 micromol/l o 1,70 mg/dl en mujeres y ≥ 177 micromol/l o 2,00 mg/dl en hombres y/o una TFG estimada < 30 ml/min/1,73 m²), antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular. Rasilamlo no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²).

Como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, debe tenerse precaución cuando se administra Rasilamlo en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática, diabetes mellitus o enfermedad renal. Se ha notificado insuficiencia renal aguda, reversible tras interrumpir el tratamiento, en pacientes de riesgo que recibieron aliskiren durante la experiencia post-comercialización. En el caso que aparezca algún signo de insuficiencia renal debe interrumpirse inmediatamente la administración de aliskiren.

Durante la experiencia post-comercialización con aliskiren se han observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden exacerbarse con el uso concomitante de otros agentes que actúan sobre el SRAA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea.

Insuficiencia hepática

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. Debe tenerse precaución cuando se administra Rasilamlo a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 5.2).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Estenosis de la arteria renal

No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados sobre el uso de Rasilamlo en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con riñón único. Sin embargo, como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal, incluyendo fallo renal agudo, cuando estos pacientes con estenosis de la arteria renal son tratados con aliskiren. Por tanto, se tendrá precaución con estos pacientes. Si se produce insuficiencia renal, debe interrumpirse el tratamiento.

Reacciones anafilácticas y angioedema

Se han observado reacciones anafilácticas durante el tratamiento con aliskiren en la experiencia post-comercialización (ver sección 4.8). Como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de un angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) en pacientes tratados con aliskiren.

Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos siguieron al uso de otros medicamentos que pueden causar angioedema, incluyendo antagonistas del SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina) (ver sección 4.8).

En la experiencia post-comercialización se ha notificado angioedema o reacciones similares a angioedema al administrar concomitantemente aliskiren con IECAs y/o ARA II (ver sección 4.8).

Es necesaria una especial precaución en pacientes con predisposición a una hipersensibilidad.

Los pacientes con antecedentes de angioedema pueden presentar un aumento del riesgo de sufrir un angioedema durante el tratamiento con aliskiren (ver secciones 4.3 y 4.8). Por ello se recomienda precaución cuando se prescriba aliskiren a pacientes con antecedentes de angioedema y dichos pacientes se monitorizarán estrechamente durante el tratamiento (ver sección 4.8), especialmente al inicio del tratamiento.

Si aparecen reacciones anafilácticas o angioedema, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con Rasilamlo e instaurar una monitorización y tratamiento adecuados hasta obtener la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. Se debe informar a los pacientes que deben notificar al médico cualquier signo sugestivo de reacciones anafilácticas, en particular dificultad al respirar o tragar, hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios o lengua. Cuando haya una afectación de la lengua, glotis o laringe debe administrarse adrenalina. Además, deben proporcionarse las medidas oportunas para mantener la permeabilidad de las vías aéreas del paciente.

Población pediátrica

Aliskiren es un sustrato de la glicoproteína P (gpP), y hay un potencial de sobreexposición a aliskiren en niños con un sistema de transporte de fármacos gpP inmaduro. No se puede determinar la edad a la que el sistema de transporte está maduro (ver secciones 5.2 y 5.3). Por ello, Rasilamlo está contraindicado en niños recién nacidos hasta menos de 2 años de edad y no debe utilizarse en niños desde los 2 años hasta menos de 6 años de edad.

Hay datos de seguridad limitados disponibles de un estudio farmacocinético del tratamiento con aliskiren en 39 niños hipertensos de 6 años hasta menos de 18 años de edad (ver secciones 4.8 y 5.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información sobre las interacciones de Rasilamlo

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos con Rasilamlo. Por lo tanto, en esta sección se proporciona información sobre interacciones con otros medicamentos que se han observado con los principios activos individuales.

La administración concomitante de aliskiren y amlodipino no causa cambios significativos en la exposición farmacocinética en estado estacionario (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) de cada componente en voluntarios sanos.

Información sobre las interacciones de aliskiren

Contraindicado (ver sección 4.3)

- *Inhibidores potentes de la gpP*

Un ensayo de interacción de fármacos a dosis única en voluntarios sanos, mostró que ciclosporina (200 y 600 mg) aumenta la C_{max} de 75 mg de aliskiren 2,5 veces, aproximadamente, y el AUC 5 veces, aproximadamente. El aumento puede ser mayor con dosis más altas de aliskiren. En sujetos sanos, itraconazol (100 mg) aumentó el AUC y C_{max} de aliskiren (150 mg) 6,5 veces y 5,8 veces, respectivamente. Por ello, está contraindicado el uso concomitante de aliskiren e inhibidores potentes de la gpP (ver sección 4.3).

No recomendado (ver sección 4.2)

- *Zumo de fruta y bebidas que contienen extractos de plantas*

La administración de zumo de fruta con aliskiren dio lugar a una disminución en el AUC y la C_{max} de aliskiren. La administración concomitante de zumo de pomelo con 150 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 61% en el AUC de aliskiren y la administración concomitante con 300 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 38% en el AUC de aliskiren. La administración concomitante de zumo de naranja o de manzana con 150 mg de aliskiren dio lugar, respectivamente, a una disminución del 62% y del 63% del AUC de aliskiren. Esta disminución probablemente se deba a una inhibición de la recaptación de aliskiren mediada por el polipéptido transportador de aniones orgánicos en el tracto intestinal por parte de los componentes del zumo de fruta. Por ello, debido al riesgo de un fallo terapéutico, el zumo de fruta no debe tomarse junto con Rasilamlo. No se ha investigado el efecto de las bebidas que contienen extractos de plantas (incluyendo infusiones) sobre la absorción de aliskiren. Sin embargo, los compuestos potencialmente inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos que median en la recaptación de aliskiren están ampliamente presentes en las frutas, vegetales, y otros muchos productos procedentes de plantas. Por ello las bebidas que contienen extractos de plantas, incluyendo infusiones, no deben tomarse junto con Rasilamlo.

Bloqueo dual del SRAA con aliskiren, ARA II o IECAs

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de IECAs, ARA II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, ictus, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Se requiere precaución con el uso concomitante

- Interacciones con la gpP

En estudios preclínicos se ha observado que el MDR1/Mdr1a/1b (gpP) es el mayor sistema de eflujo relacionado con la absorción intestinal y la excreción biliar de aliskiren (ver sección 5.2).

Rifampicina, un inductor de la gpP, en un ensayo clínico redujo la biodisponibilidad de aliskiren en aproximadamente un 50%. Otros inductores de la gpP (hierba de San Juan o Hipérico) podrían disminuir la biodisponibilidad de aliskiren. Si bien esto no ha sido investigado con respecto a aliskiren, es conocido que la gpP también controla la recaptación tisular de una variedad de sustratos y que los inhibidores de la gpP pueden aumentar los cocientes entre las concentraciones tisulares y plasmáticas. Por ello, los inhibidores de la gpP pueden aumentar más los niveles tisulares que los niveles plasmáticos. El potencial de interacciones farmacológicas en el lugar de unión a la gpP probablemente dependerá del grado de inhibición de este transportador.

- Inhibidores moderados de la gpP

La administración concomitante de ketoconazol (200 mg) o verapamilo (240 mg) con aliskiren (300 mg) provocó un aumento del 76% o 97%, respectivamente, del AUC de aliskiren. Es de esperar que el cambio en los niveles plasmáticos de aliskiren en presencia de ketoconazol o verapamilo esté dentro del rango que se alcanzaría si se doblara la dosis de aliskiren. En ensayos clínicos controlados se demostró que dosis de aliskiren de hasta 600 mg, lo que corresponde al doble de la dosis máxima recomendada en terapéutica, son bien toleradas. Estudios preclínicos indican que la administración concomitante de aliskiren y ketoconazol potencia la absorción gastrointestinal de aliskiren y disminuye su excreción biliar. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con ketoconazol, verapamilo u otros inhibidores moderados de la gpP (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

- Medicamentos que afectan a los niveles séricos de potasio

El uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio.

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren administrado de forma concomitante con AINEs puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por ello, se requiere precaución al combinar aliskiren con AINEs, especialmente en pacientes de edad avanzada.

- *Furosemida y torasemida*

La administración concomitante de aliskiren y furosemida no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de aliskiren pero redujo la exposición a furosemida en un 20-30% (no se ha investigado el efecto de aliskiren sobre furosemida administrada por vía intramuscular o intravenosa). Tras dosis múltiples de furosemida (60 mg/día) la administración concomitante con aliskiren (300 mg/día) en pacientes con insuficiencia cardiaca redujo la excreción urinaria de sodio y el volumen de orina durante las primeras 4 horas en un 31% y 24%, respectivamente, en comparación con furosemida sola. El peso medio de los pacientes tratados de forma concomitante con furosemida y 300 mg de aliskiren (84,6 kg) fue mayor que el peso de pacientes tratados con furosemida sola (83,4 kg). Con 150 mg/día de aliskiren se observaron cambios menores en la farmacocinética y eficacia de furosemida.

Los datos clínicos disponibles no indicaron que se usaran dosis más altas de torasemida tras la administración concomitante con aliskiren. Se conoce que la excreción renal de torasemida está mediada por transportadores de aniones orgánicos (OAT). Aliskiren se excreta mínimamente por vía renal y sólo un 0,6% de la dosis de aliskiren se recupera en orina tras la administración oral (ver sección 5.2). Sin embargo, dado que aliskiren ha demostrado ser un sustrato para el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1A2 (OATP1A2) (ver interacción con inhibidores del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)), aliskiren tiene el potencial de reducir la exposición a la torasemida plasmática mediante una interferencia con el proceso de absorción.

En pacientes tratados con aliskiren y furosemida o torasemida por vía oral, se recomienda por ello que se monitoricen los efectos de furosemida o torasemida cuando se inicia o se modifica el tratamiento con furosemida, o torasemida o aliskiren para evitar cambios en el volumen de fluido extracelular y posibles situaciones de hipervolemia (ver sección 4.4).

- *Warfarina*

No se han evaluado los efectos de aliskiren sobre la farmacocinética de warfarina.

- *Interacciones con los alimentos*

Se ha demostrado que las comidas (bajo o alto contenido en grasa) reducen la absorción de aliskiren de forma significativa (ver sección 4.2). Los datos clínicos disponibles no sugieren un efecto aditivo de diferentes tipos de alimentos y/o bebidas; sin embargo, el potencial sobre la disminución de la biodisponibilidad de aliskiren debido a este efecto aditivo no se ha estudiado y por ello no puede excluirse. Debe evitarse la administración concomitante de aliskiren con zumo de fruta o bebidas que contienen extractos de plantas, incluyendo infusiones.

Sin interacciones

- En ensayos clínicos de farmacocinética de aliskiren se han estudiado los siguientes compuestos: acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, isosorbida-5-mononitrato e hidroclorotiazida. No se han identificado interacciones.
- La administración concomitante de aliskiren con metformina (↓28%), amlodipino (↑29%) o cimetidina (↑19%) provocó un cambio entre el 20% y el 30% en la C_{max} o el AUC de aliskiren. Cuando se administró con atorvastatina, el AUC y la C_{max} en estado estacionario de aliskiren aumentaron en un 50%. La administración concomitante de aliskiren no tuvo un impacto significativo sobre la farmacocinética de atorvastatina, metformina o amlodipino. Por tanto, no es necesario un ajuste de dosis ni de aliskiren ni de estos medicamentos cuando se administran conjuntamente.
- La biodisponibilidad de digoxina y verapamilo puede reducirse ligeramente con aliskiren.

- *Interacciones con CYP450*

Aliskiren no inhibe los isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A). Aliskiren no induce el CYP3A4. Por tanto no cabe esperar que aliskiren afecte la exposición sistémica de sustancias que inhiban, induzcan o se metabolicen por estas enzimas. Aliskiren se metaboliza marginalmente por los enzimas del citocromo P450. Por ello, no se debe esperar interacciones debidas a la inhibición o inducción de los isoenzimas CYP450. Sin embargo, los inhibidores del CYP3A4 a menudo también afectan a la gpP. Por tanto, puede esperarse que el aumento de la exposición a aliskiren durante la administración concomitante con inhibidores del CYP3A4 también inhiba la gpP (ver otras referencias sobre la gpP en la sección 4.5).

- *Sustratos de la gpP o inhibidores débiles*

No se han observado interacciones importantes con atenolol, digoxina, amlodipino o cimetidina. Cuando se administró con atorvastatina (80 mg), el AUC de aliskiren (300 mg) en estado estacionario y la C_{max} aumentaron en un 50%. En experimentos con animales, se ha demostrado que la gpP es un factor determinante de la biodisponibilidad de aliskiren. Los inductores de la gpP (hierba de San Juan, rifampicina) pueden, por tanto, disminuir la biodisponibilidad de aliskiren.

- *Inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)*

Estudios preclínicos indican que aliskiren podría ser un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos. Por ello, existe un potencial de interacciones entre los inhibidores de los OATP y aliskiren cuando se administran de forma concomitante (ver interacción con el zumo de fruta).

Información sobre las interacciones de amlodipino

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Inhibidores CYP3A4*

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

- *Inductores CYP3A4*

No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan)) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipino. Se debe tener precaución cuando amlodipino se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4.

- *Zumo de pomelo*

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

- *Dantroleno (infusión)*

En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

- Los efectos reductores de amlodipino sobre la presión arterial aumentan los efectos reductores de otros medicamentos antihipertensivos sobre la presión arterial.

- La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

Sin interacción

- En ensayos clínicos de interacción, amlodipino no afectó a la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Los profesionales sanitarios que prescriban Rasilamlo deben asesorar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial durante el embarazo. Debe realizarse un cambio a un tratamiento antihipertensivo alternativo adecuado con antelación a la planificación de un embarazo ya que Rasilamlo no debe administrarse en mujeres que planeen quedarse embarazadas.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de aliskiren en mujeres embarazadas. Aliskiren no fue teratogénico en ratas o conejos (ver sección 5.3). Sin embargo, otras sustancias que actúan directamente sobre el SRAA se han asociado con graves malformaciones fetales y letalidad neonatal. Como cualquier medicamento que actúe directamente sobre el SRAA, aliskiren no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

No se ha establecido la seguridad de amlodipino en humanos durante el embarazo. Los estudios reproductivos en ratas no han mostrado toxicidad a excepción de un retraso en la fecha del alumbramiento y una prolongación de la duración del parto con dosis 50 veces mayores a las dosis recomendadas en humanos (ver sección 5.3). El uso durante el embarazo solo se recomienda cuando no existe una alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma conlleva un riesgo mayor para la madre y el feto.

Rasilamlo no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo. Rasilamlo está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

Si se detecta un embarazo durante el tratamiento, el tratamiento con Rasilamlo debe interrumpirse lo antes posible.

Lactancia

Se desconoce si aliskiren y/o amlodipino se excretan en la leche materna. Aliskiren se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia.

Dado que se dispone de información insuficiente/limitada sobre la excreción de aliskiren y amlodipino en la leche materna humana o en animales, no puede excluirse un riesgo en el recién nacido/lactante. Por ello, no se recomienda administrar Rasilamlo a mujeres que estén dando el pecho.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Rasilamlo tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre fertilidad con el uso de Rasilamlo.

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). La fertilidad de ratas no se estuvo afectada con dosis de hasta 250 mg/kg/día de aliskiren (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareo o somnolencia al tomar Rasilamlo.

La influencia de amlodipino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Si los pacientes que toman amlodipino presentan mareos, cefalea, fatiga o náuseas, la capacidad de respuesta puede verse afectada.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Rasilamlo que se muestra a continuación está basado en los estudios clínicos realizados con Rasilamlo y en el perfil de seguridad conocido para los componentes individuales aliskiren y amlodipino. La información de seguridad de Rasilamlo en pacientes de 75 años y mayores es limitada.

Las reacciones adversas más frecuentes de Rasilamlo son hipotensión y edema periférico. Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales de Rasilamlo (aliskiren y amlodipino) y que se han incluido en la tabla de reacciones adversas pueden ocurrir con Rasilamlo.

Tabla de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran por frecuencia, en orden decreciente de frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas observadas con Rasilamlo o con la monoterapia con uno o ambos de los dos componentes se incluyen en la siguiente tabla. Para a las reacciones adversas observadas en más de un componente de la combinación a dosis fija, en la siguiente tabla se incluye la frecuencia más alta.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Leucopenia ^{am} , trombocitopenia ^{am}
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Reacciones anafilácticas ^a , reacciones de hipersensibilidad ^a
Muy raras	Reacciones alérgicas ^{am}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raras	Hiper glucemia ^{am}
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Insomnio ^{am} , cambios de humor (incluyendo ansiedad) ^{am} , depresión ^{am}
Raras	Confusión ^{am}

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Somnolencia ^{am} , cefalea (especialmente al inicio del tratamiento) ^{am}
Poco frecuentes	Temblores ^{am} , disgeusia ^{am} , síncope ^{am} , hipoestesia ^{am} , parestesia ^{am}
Muy raras	Hipertonía ^{am} , neuropatía periférica ^{am}
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía) ^{am}
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Tinnitus ^{am}
Frecuencia no conocida	Vértigo ^a
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Mareo ^{a,am} , palpitaciones ^{a,am} , edema periférico ^{c,a,am*}
Muy raras	Infarto de miocardio ^{am} , arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación atrial) ^{am}
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos ^{am} , hipotensión ^{c,a,am}
Muy raras	Vasculitis ^{am}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea ^{a, am} , rinitis ^{am} , tos ^{a,am}
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Diarrea ^a , dolor abdominal ^{am} , náuseas ^{a, am}
Poco frecuentes	Vómitos ^{a, am} , dispepsia ^{am} , alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento) ^{am} , sequedad de boca ^{am}
Muy raras	Pancreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hiperplasia gingival ^{am}
Trastornos hepato biliares	
Muy raras	Hepatitis ^{a,am} , ictericia ^{a,am} , elevación de las enzimas hepáticas (la mayoría concordantes con colestasis) ^{am}
Frecuencia no conocida	Trastorno hepático ^{a,**} , fallo hepático ^{a,***}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) que incluyen síndrome de Stevens Johnson ^a , necrolisis epidérmica tóxica (NET) ^a , reacciones en la mucosa bucal ^a , erupción ^{a,am} , prurito ^{a,am} , urticaria ^{a,am} , alopecia ^{am} , púrpura ^{am} , decoloración de la piel ^{am} , hiperhidrosis ^{am} , exantema ^{am}
Raras	Angioedema ^a , eritema ^a
Muy raras	Eritema multiforme ^{am} , dermatitis exfoliativa ^{am} , síndrome de Stevens-Johnson ^{am} , edema de Quincke ^{am} , fotosensibilidad ^{am}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia ^{a,am} , hinchazón de los tobillos ^{am}
Poco frecuentes	Mialgia ^{am} , espasmos musculares ^{am} , dolor de espalda ^{am}
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda ^a , deterioro de la función renal ^a , alteraciones de la micción ^{am} , nicturia ^{am} , aumento de la frecuencia urinaria ^{am}
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Impotencia ^{am} , ginecomastia ^{am}

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga ^{am}
Poco frecuentes	Dolor torácico ^{am} , astenia ^{am} , dolor ^{am} , malestar ^{am}
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Hiperpotasemia ^a
Poco frecuentes	Enzimas hepáticas aumentadas ^a , aumento de peso ^{am} , pérdida de peso ^{am}
Raras	Disminución de la hemoglobina ^a , disminución del hematocrito ^a , aumento de la creatinina en sangre ^a
Frecuencia no conocida	Hiponatremia ^a

^c Reacciones adversas observadas con Rasilamlo;

^a Reacciones adversas observadas con la monoterapia con aliskiren;

^{am} Reacciones adversas observadas con la monoterapia con amlodipino;

* El edema periférico es conocido como una reacción adversa dosis dependiente de amlodipino y también se ha notificado con el tratamiento con aliskiren en la experiencia post-comercialización. La reacción adversa notificada con más frecuencia en los ensayos clínicos de Rasilamlo fue edema periférico, que se observó con una frecuencia inferior o igual a la observada con las dosis correspondientes de amlodipino pero con una frecuencia mayor que con aliskiren;

** Casos aislados de trastorno hepático con síntomas clínicos y evidencia de laboratorio de disfunción hepática más marcada;

*** Incluyendo un caso de «fallo hepático fulminante» notificado en la experiencia post-comercialización, para el cual no se puede excluir una relación causal con aliskiren.

Información adicional sobre los componentes individuales

Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales pueden producirse con Rasilamlo a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Aliskiren

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema durante el tratamiento con aliskiren.

En ensayos clínicos controlados, raramente se notificaron casos de angioedema y reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con aliskiren, con una incidencia comparable a la registrada con el tratamiento con placebo o comparadores.

También se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) durante la experiencia post-comercialización. Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos estuvieron asociados con la administración de otros medicamentos conocidos por causar angioedema, incluyendo antagonistas del SRAA (IECAs o ARA II).

En la experiencia post-comercialización se han notificado casos de angioedema o reacciones similares a angioedema al administrar concomitantemente aliskiren con IECAs y/o ARA II.

También se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas durante la experiencia post-comercialización (ver sección 4.4).

En el caso de cualquier signo que sugiera una reacción de hipersensibilidad/angioedema (en particular dificultades en la respiración o al tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua, mareos), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico (ver sección 4.4).

Se ha notificado artralgia durante la experiencia post-comercialización. En algunos casos esto ha ocurrido como parte de una reacción de hipersensibilidad.

En la experiencia post-comercialización, se ha notificado disfunción renal y casos de insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

Exploraciones complementarias

En ensayos clínicos controlados, la administración de aliskiren raramente se asoció con cambios clínicamente relevantes en los parámetros estándar de laboratorio. En ensayos clínicos en pacientes hipertensos, aliskiren no provocó efectos clínicamente importantes sobre el colesterol total, el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), los triglicéridos en ayunas, la glucosa en ayunas o el ácido úrico.

Hemoglobina y hematocrito: Se han observado pequeños descensos en los valores de hemoglobina y hematocrito (descensos medios de aproximadamente 0,05 mmol/l y 0,16 en el porcentaje de volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a una anemia. Este efecto también se observa con otros medicamentos que actúan sobre el SRAA, como los IECA y los ARA II.

Niveles séricos de potasio: Con aliskiren se ha observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden ser exacerbados por el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el SRAA o por los AINEs. De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea.

Población pediátrica: En base a la cantidad limitada de datos de seguridad disponibles a partir de un estudio farmacocinético de tratamiento con aliskiren en 39 niños hipertensos de 6-17 años de edad, se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sean similares a lo observado en adultos hipertensos. En cuanto a otros bloqueantes del SRAA, la cefalea es un acontecimiento adverso común en niños tratados con aliskiren.

Amlodipino

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

No hay experiencia de sobredosis con Rasilamlo. La manifestación más probable de una sobredosis con Rasilamlo sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren y amlodipino.

Con aliskiren, la manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren.

Con amlodipino, los datos disponibles sugieren que una sobredosis grave puede dar lugar a una excesiva vasodilatación periférica y una posible taquicardia refleja. Con amlodipino se ha notificado hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.

Tratamiento

Si se produce hipotensión sintomática con Rasilamlo, se debe iniciar un tratamiento de soporte.

La hipotensión clínicamente significativa debido a una sobredosis de amlodipino requiere soporte cardiovascular incluyendo una monitorización frecuente de la función respiratoria y cardiaca, elevación de las extremidades y atención al volumen de fluido circulante y la producción de orina.

Un vasoconstrictor puede ser de ayuda para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre y cuando su uso no esté contraindicado. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

En algunos casos puede ser beneficioso un lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos hasta 2 horas después de la ingestión de 10 mg de amlodipino ha mostrado disminuir la absorción de amlodipino.

Dado que amlodipino se une de forma elevada a las proteínas del plasma, es poco probable que una diálisis sea beneficiosa.

En un ensayo realizado en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD) que recibían hemodiálisis, el aclaramiento de aliskiren por diálisis fue bajo (<2% del aclaramiento oral). Por ello la diálisis no es adecuada para tratar una sobreexposición a aliskiren.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; inhibidores de la renina, código ATC: C09XA53

Rasilamlo combina dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina y amlodipino al grupo de los antagonistas de los canales del calcio.

Rasilamlo

La administración del tratamiento combinado con aliskiren y amlodipino surge de las acciones de estos dos medicamentos en sistemas diferentes pero complementarios que regulan la presión arterial. Los antagonistas de los canales del calcio actúan para prevenir el influjo de calcio en las células del músculo liso vascular, de ese modo previene la contracción de las células del músculo liso y la vasoconstricción. Los inhibidores de la renina suprimen la actividad enzimática de la renina, de ese modo inhiben la formación de angiotensina II, la principal molécula efectora del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La angiotensina II causa vasoconstricción y reabsorción de agua y sodio. De este modo, amlodipino inhibe directamente la vasoconstricción y reduce la resistencia vascular, mientras que aliskiren al controlar la producción de angiotensina II, puede también inhibir la vasoconstricción pero adicionalmente mover el balance entre sodio y agua hacia los niveles necesarios para las condiciones de normotensión. La acción combinada de aliskiren y amlodipino en estos dos factores que regulan la presión arterial central (vasoconstricción y efectos hipertensivos mediados por el SRAA) da lugar a efectos antihipertensivos más efectivos que los observados con la monoterapia.

Rasilamlo se estudió en algunos ensayos clínicos a largo plazo controlados con placebo y tratamiento activo que incluyeron un total de 5.570 pacientes hipertensos con hipertensión de leve a moderada (presión arterial diastólica entre 90 mmHg y 109 mmHg).

En pacientes hipertensos no controlados por los componentes en monoterapia, la administración una vez al día de Rasilamlo proporcionó reducciones clínicamente significativas dosis dependientes tanto en la presión arterial sistólica como diastólica.

Cuando se administra a los pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con aliskiren o amlodipino, Rasilamlo da lugar a mayores reducciones de la presión arterial tras una semana de tratamiento que los componentes en monoterapia y el efecto casi máximo se alcanza tras cuatro semanas de tratamiento.

En un ensayo clínico en 820 pacientes aleatorizados que no respondieron adecuadamente al tratamiento con 300 mg de aliskiren, la combinación de 300 mg/10 mg de aliskiren/amlodipino produjo reducciones de la presión arterial sistólica/diastólica media de 18,0/13,1 mmHg que fueron mayores y estadísticamente significativas que la monoterapia con 300 mg de aliskiren. La combinación a una dosis de 300 mg/5 mg también mostró una reducción de la presión arterial mayor y estadísticamente significativa que la monoterapia con 300 mg de aliskiren. En un subgrupo de 584 pacientes, la combinación de aliskiren/amlodipino produjo reducciones adicionales de la presión arterial media sistólica/diastólica de 7,9/4,8 mmHg y 11,7/7,7 mmHg para las dosis de 300/5 mg y 300/10 mg respectivamente en comparación con 300 mg de aliskiren (el subgrupo está formado por pacientes sin lecturas aberrantes, definido por una diferencia en la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 10 mmHg en la basal o punto final).

En un ensayo clínico en 847 pacientes aleatorizados que no respondieron adecuadamente al tratamiento con 10 mg de amlodipino, la combinación de 150 mg/10 mg y 300 mg/10 mg de aliskiren/amlodipino produjo reducciones de la presión arterial media sistólica/diastólica de 11,0/9,0 mmHg y 14,4/11,0 mmHg respectivamente, que fueron estadísticamente mayores que la monoterapia con 10 mg de amlodipino. En un subgrupo de 549 pacientes, la combinación de aliskiren/amlodipino produjo reducciones adicionales de la presión arterial media sistólica/diastólica de 4,0/2,2 mmHg y 7,6/4,7 mmHg para las dosis de 150/10 mg y 300/10 mg respectivamente en comparación con 10 mg de amlodipino (el subgrupo está formado por pacientes sin lecturas aberrantes, definido por una diferencia en la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 10 mmHg en la basal o punto final).

En un ensayo clínico en 545 pacientes aleatorizados que no respondieron adecuadamente a 5 mg de amlodipino, la combinación de 150 mg de aliskiren/5 mg de amlodipino produjo a una mayor reducción de la presión arterial que en los pacientes que continuaron con 5 mg de amlodipino.

En un ensayo clínico de 8 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupo factorial paralelo, en 1,688 pacientes con hipertensión leve a moderada, el tratamiento con Rasilamlo a dosis de 150 mg/5 mg a 300 mg/10 mg produjo reducciones de la presión arterial media dosis dependientes clínicamente significativas (sistólica/diastólica) que oscilaron entre 20,6/14,0 mmHg y 23,9/16,5 mmHg, respectivamente, en comparación a 15,4/10,2 mmHg para 300 mg de aliskiren, 21,0/13,8 mmHg para 10 mg de amlodipino y 6,8/5,4 mmHg con placebo en una población de pacientes con una presión arterial media basal de 157,3/99,7 mmHg. Éstas fueron estadísticamente significativas en comparación con placebo y aliskiren para todas las dosis. Las reducciones de la presión arterial con la combinación se mantuvieron durante todo del intervalo de administración de 24 horas. En un subgrupo de 1.069 pacientes, Rasilamlo produjo reducciones de la presión arterial media (sistólica/diastólica) que oscilaron entre 20,6/13,6 mmHg y 24,2/17,3 mmHg (el subgrupo está formado por pacientes sin lecturas aberrantes, definido por una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 10 mmHg en la basal o punto final).

La seguridad de Rasilamlo se ha evaluado en estudios de hasta un año de duración.

Actualmente no se conocen los efectos de Rasilamlo sobre la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular, la morbilidad cardiovascular y el daño en órganos diana.

Rasilamlo ha sido administrado en más de 2.800 pacientes en ensayos clínicos finalizados que incluyeron 372 pacientes durante uno o más años. El tratamiento con Rasilamlo a dosis de hasta 300 mg/10 mg tuvo una incidencia global de eventos adversos similar a la de las monoterapias con los componentes. La incidencia de efectos adversos no estuvo asociada con el género, edad, índice de masa corporal, raza o etnia. No hubo reacciones adversas nuevas que ocurrieran específicamente con Rasilamlo además de las que se sabe que están asociadas a las monoterapias individuales. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 1.688 pacientes con hipertensión leve a moderada, la interrupción del tratamiento debida a eventos adversos clínicos ocurrió en un 1,7% de los pacientes tratados con Rasilamlo frente al 1,5% de los pacientes a los que se administró placebo.

Aliskiren

Aliskiren es un inhibidor directo, selectivo y potente de la renina humana, de naturaleza no peptídica y activo por vía oral.

Mediante la inhibición del enzima renina, aliskiren inhibe el SRAA en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo, por consiguiente, los niveles de angiotensina I y angiotensina II. A diferencia de otros medicamentos inhibidores del SRAA (IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)) que causan un aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática (ARP), el tratamiento con aliskiren disminuye la ARP en pacientes hipertensos en aproximadamente un 50-80%. Se observaron reducciones similares con aliskiren en combinación con otros medicamentos antihipertensivos. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre ARP.

Hipertensión

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de aliskiren a dosis de 150 mg y 300 mg produjo una reducción dosis-dependiente en la presión arterial sistólica y diastólica, que se mantenía durante todo el intervalo de administración de 24 horas (manteniendo el beneficio hasta la mañana siguiente) con un índice T/P medio (peak to trough ratio) para la respuesta diastólica de hasta el 98% para la dosis de 300 mg. Tras 2 semanas de tratamiento se alcanzó el 85-90% del máximo efecto hipotensor. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento de larga duración y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal y origen étnico. Aliskiren se ha estudiado en 1.864 pacientes de 65 años o mayores y en 426 pacientes de 75 años o mayores.

Los ensayos clínicos de aliskiren en monoterapia han mostrado un efecto hipotensor comparable al de otras clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo los IECA y los ARA II. Comparado con un diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), 300 mg de aliskiren disminuyeron la presión sistólica/diastólica en 17,0/12,3 mmHg, en comparación con una disminución de 14,4/10,5 mmHg con 25 mg de HCTZ tras 12 semanas de tratamiento.

Se han realizado ensayos clínicos de las combinaciones terapéuticas de aliskiren con el diurético hidroclorotiazida y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron bien toleradas. Aliskiren indujo un efecto hipotensor aditivo cuando se combinó con hidroclorotiazida.

La eficacia y seguridad del tratamiento basado en aliskiren se compararon con el tratamiento basado en ramipril en un ensayo clínico de no inferioridad de 9 meses en 901 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) con hipertensión esencial sistólica. Aliskiren a dosis de 150 mg o 300 mg al día o ramipril a dosis de 5 mg o 10 mg al día fueron administrados durante 36 semanas con la adición opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) en la semana 12, y amlodipino (5 mg o 10 mg) en la semana 22. Durante el periodo de 12 semanas, la monoterapia con aliskiren disminuyó la presión arterial sistólica/diastólica en 14,0/5,1 mmHg, en comparación con 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coherente con la no inferioridad de aliskiren respecto a ramipril en las dosis seleccionadas, y las diferencias en la presión arterial sistólica y diastólica fueron estadísticamente significativas. La tolerabilidad fue comparable en los dos brazos de tratamiento, sin embargo en el régimen con ramipril se notificó tos más a menudo que en el régimen con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mientras que la diarrea fue más frecuente en el régimen con aliskiren que en el régimen con ramipril (6,6% vs. 5,0%).

En un ensayo clínico de 8 semanas en 754 pacientes hipertensos de edad avanzada (≥ 65 años) y de edad muy avanzada (30% ≥ 75 años) aliskiren a dosis de 75 mg, 150 mg y 300 mg produjo una reducción superior estadísticamente significativa en la presión arterial (sistólica y diastólica) cuando se comparó con placebo. No se detectó un efecto reductor adicional sobre la presión arterial con 300 mg de aliskiren en comparación con 150 mg de aliskiren. Las tres dosis fueron bien toleradas en pacientes de edad avanzada y en pacientes de edad muy avanzada.

No se han registrado casos de hipotensión tras la primera dosis ni tampoco efectos sobre la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados en ensayos clínicos controlados. Se ha observado poco frecuentemente un efecto hipotensor excesivo (0,1%) en pacientes con hipertensión no complicada tratados con aliskiren en monoterapia. La hipotensión también fue poco frecuente ($< 1\%$) durante el tratamiento de combinación con otros medicamentos antihipertensivos. Tras la interrupción del tratamiento, las cifras de presión arterial revirtieron gradualmente al valor inicial al cabo de varias semanas, sin evidencia de efecto rebote en la presión arterial ni en la ARP.

En un ensayo clínico de 36 semanas que involucró a 820 pacientes con disfunción ventricular izquierda isquémica, no se detectaron cambios en el remodelado ventricular evaluado mediante el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo con aliskiren en comparación con placebo añadido al tratamiento de base.

Las tasas combinadas de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco recurrente, ictus y muerte súbita resucitada fueron similares en el grupo con aliskiren y en el grupo con placebo. Sin embargo, en los pacientes que recibían aliskiren hubo una tasa significativamente mayor de hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal en comparación con el grupo con placebo.

Aliskiren ha sido evaluado respecto al beneficio cardiovascular y/o renal en un ensayo clínico randomizado, controlado con placebo, doble ciego en 8.606 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica (evidenciada por una proteinuria y/o TFG < 60 ml/min/1,73 m²) con o sin enfermedad cardiovascular. En la mayoría de pacientes la presión arterial estaba bien controlada a nivel basal. La variable principal fue una combinación de complicaciones cardiovasculares y renales.

En este ensayo, 300 mg de aliskiren se compararon con placebo cuando se añadieron al tratamiento estándar que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina. El ensayo clínico fue interrumpido prematuramente porque era poco probable que los participantes se beneficiaran de la administración de aliskiren. Los resultados finales del ensayo indicaron una tasa de riesgo para la variable principal de 1,097 a favor del grupo con placebo (Intervalo de confianza al 95,4%: 0,987; 1,218; valor de p de 2-colas $p=0,0787$). Además, se observó un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos con aliskiren en comparación con placebo (38,2% frente al 30,3%). En particular hubo un aumento de la incidencia de disfunción renal (14,5% frente al 12,4%), hiperpotasemia (39,1% frente al 29,0%), acontecimientos relacionados con hipotensión (19,9% frente al 16,3%) y variables finales adjudicadas a ictus (3,4% frente al 2,7%). El aumento de la incidencia de ictus fue mayor en pacientes con insuficiencia renal.

Se ha evaluado la administración de 150 mg de aliskiren (que se aumentó hasta 300 mg cuando fue tolerado) añadido al tratamiento convencional en un ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo en 1.639 pacientes hospitalizados con fracción de eyección reducida debido a un episodio de insuficiencia cardíaca aguda (Clase III-IV de la NYHA) que estaban hemodinámicamente estables al inicio. La variable principal fue muerte cardiovascular o rehospitalización por insuficiencia cardíaca en 6 meses; las variables secundarias se evaluaron a los 12 meses.

El ensayo no mostró ningún beneficio al administrar aliskiren añadido al tratamiento de referencia en la insuficiencia cardíaca aguda y mostró un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus. Los resultados del ensayo indicaron un efecto no significativo de aliskiren con un cociente de riesgo de 0,92 (intervalo de confianza al 95%: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren versus placebo). Se notificaron diversos efectos del tratamiento con aliskiren respecto a la mortalidad total a los 12 meses dependiendo del estado de la diabetes mellitus. En el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus el cociente de riesgo fue 1,64 favorable a placebo (intervalo de confianza al 95%: 1,15-2,33), mientras que el cociente de riesgo en el subgrupo de pacientes sin diabetes fue de 0,69 favorable a aliskiren (intervalo de confianza al 95%: 0,50-0,94); valor de p para la interacción=0,0003. Se ha observado un aumento de la incidencia de hiperpotasemia (20,9% frente al 17,5%), insuficiencia renal/fallo renal (16,6% frente al 12,1%) e hipotensión (17,1% frente al 12,6%) en el grupo con aliskiren en comparación con placebo y fue mayor en pacientes con diabetes.

No se conoce aún si aliskiren tiene efectos sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular.

En la actualidad los datos de eficacia a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con aliskiren no están disponibles.

Electro fisiología cardíaca

No se han registrado efectos sobre el intervalo QT en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y comparador activo, utilizando electrocardiografía estándar y Holter.

Amlodipino

El componente amlodipino de Rasilamlo inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos.

Los procesos de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

Amlodipino ha demostrado efectos clínicos beneficiosos en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad de la arteria coronaria documentada angiográficamente.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.

Uso en pacientes con hipertensión

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de mortalidad-morbilidad denominado *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* para comparar nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (antagonistas de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona a dosis de 12,5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizaron un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o ictus previo (>6 meses antes del reclutamiento) u otra enfermedad cardiovasculares arterosclerótica documentada (tasa global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), lipoproteínas de alta densidad - colesterol <35 mg/dl o <0,906 nmol/l (11,6%) o hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada mediante un electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), hábito tabáquico (21,9%).

La variable primaria fue una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en la variable primaria entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: tasa de riesgo (TR) 0,98 IC del 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardiaca (componente de un compuesto combinado de la variable cardiovascular) fue significativamente mayor en el grupo con amlodipino en comparación con el grupo con clortalidona (10,2% vs 7,7%, TR 1,38, IC del 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona TR 0,96 IC del 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Rasilamlo en los diferentes grupos de la población pediátrica en hipertensión esencial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Aliskiren

Absorción

Tras la absorción oral, las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren se alcanzan después de 1-3 horas. La biodisponibilidad absoluta de aliskiren es aproximadamente del 2-3%. Las comidas con un alto contenido en grasa reducen la C_{max} en un 85% y el AUC en un 70%. En estado estacionario las comidas con un bajo contenido en grasas reducen la C_{max} en un 76% y el AUC_{0-1au} en un 67% en los pacientes hipertensos. Tras la administración de una dosis única diaria, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5-7 días; dichas concentraciones son aproximadamente el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

Transportadores

En estudios preclínicos se ha observado que el MDR1/Mdr1a/1b (gpP) es el mayor sistema de eflujo relacionado con la absorción intestinal y la excreción biliar de aliskiren.

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución medio en el estado estacionario es de aproximadamente 135 litros, lo que indica que aliskiren se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. La unión de aliskiren a las proteínas plasmáticas es moderada (47-51%) e independiente de la concentración.

Biotransformación y eliminación

La semivida de eliminación es de aproximadamente 40 horas (rango 34-41 horas). Aliskiren se elimina principalmente inalterado con las heces (78%). Se metaboliza aproximadamente el 1,4% de la dosis oral total. El enzima responsable de este metabolismo es el CYP3A4. Aproximadamente el 0,6% de la dosis se recupera en orina tras la administración oral. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático medio es de aproximadamente 9 l/h.

Linealidad

La exposición a aliskiren aumentó más que proporcionalmente respecto al incremento en la dosis. Tras la administración de una dosis única en el intervalo de dosis de 75 a 600 mg, la administración subsiguiente de una dosis doble dio como resultado un incremento de ~2,3 y 2,6 veces en el AUC y la C_{max} , respectivamente. La no-linealidad puede ser más pronunciada en el estado estacionario. No se han identificado los mecanismos responsables de la desviación de la linealidad. Un posible mecanismo es la saturación de los transportadores en el lugar de la absorción o en la vía del aclaramiento hepatobiliar.

Población pediátrica

En un estudio farmacocinético de tratamiento con aliskiren en 39 pacientes pediátricos hipertensos entre 6 a 17 años de edad a los que se administraron dosis diarias de 2 mg/kg o 6 mg/kg de aliskiren en forma de gránulos (3,125 mg/comprimido), los parámetros farmacocinéticos fueron similares a los de los adultos. Los resultados de este estudio no sugirieron que la edad, peso corporal o sexo tengan un efecto significativo en la exposición sistémica a aliskiren (ver sección 4.2).

Los resultados de un estudio *in vitro* sobre MDR1 en tejido humano sugirieron un patrón de maduración del transportador MDR1 (gpP) dependiente de la edad y del tejido. Se observó una alta variabilidad inter individual en los niveles de expresión del ARNm (hasta 600 veces). La expresión del ARNm MDR1 hepático fue menor de forma estadísticamente significativa en muestras de fetos, neonatos y lactantes hasta los 23 meses de edad.

No se puede determinar la edad a la que el sistema de transporte está maduro. Hay un potencial de sobreexposición a aliskiren en niños con un sistema MDR1 (gpP) inmaduro (ver “Transportadores” más arriba y las secciones 4.2, 4.4 y 5.3).

Amlodipino

Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha estimado entre el 64% y el 80%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios *in vitro* con amlodipino han mostrado que aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación

Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos, con un 10% de fármaco inalterado y un 60% de metabolitos excretados en la orina.

La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días.

Linealidad

Amlodipino presenta una farmacocinética lineal entre el rango terapéutico de dosis de 5 mg y 10 mg.

Aliskiren/amlodipino

Tras la administración oral de Rasilamlo, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima mediana es de 3 horas para aliskiren y 8 horas para amlodipino. La velocidad y grado de absorción de Rasilamlo son similares en ayunas a los de aliskiren y amlodipino cuando se administran como monoterapias individuales. Con Rasilamlo no se ha realizado ningún estudio de bioequivalencia tras la administración de una comida ligera.

Los resultados de un ensayo sobre el efecto de los alimentos utilizando una comida estándar con un alto contenido en grasas con un comprimido de 300 mg/10 mg de la combinación a dosis fija mostraron que los alimentos reducen la velocidad y grado de absorción de aliskiren en el comprimido de combinación a dosis fija con una magnitud similar de los efectos como en la monoterapia con aliskiren. Al igual que con la formulación de la monoterapia, los alimentos no tienen efecto sobre la farmacocinética de amlodipino en el comprimido de la combinación a dosis fijas.

Características en pacientes

Aliskiren

Aliskiren es un tratamiento antihipertensivo eficaz que se administra una vez al día en pacientes adultos, independientemente del sexo, edad, índice de masa corporal y origen étnico.

El AUC es un 50% más elevado en pacientes de edad avanzada (>65 años) que en pacientes jóvenes. El sexo, peso y origen étnico no tienen influencia clínicamente relevante sobre la farmacocinética de aliskiren.

Se evaluó la farmacocinética de aliskiren en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. La C_{max} y el AUC relativos de aliskiren en individuos con insuficiencia renal oscilaron entre 0,8 y 2 veces los valores en el estado estacionario en individuos sanos tras la administración de dosis únicas. Sin embargo, la variabilidad observada no se correlaciona con la gravedad de la insuficiencia renal. No se requiere un ajuste de la dosis inicial de aliskiren en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). Aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²).

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que recibían hemodiálisis. La administración de una dosis única de 300 mg de aliskiren se asoció a cambios muy pequeños en la farmacocinética de aliskiren (cambio en la C_{max} de menos de 1,2 veces; aumento del AUC de hasta 1,6 veces) en comparación con individuos sanos como control. El periodo de hemodiálisis no alteró de forma significativa la farmacocinética de aliskiren en pacientes con ESRD. Por ello, si se considera necesaria la administración de aliskiren en pacientes con ESRD que reciben hemodiálisis, en estos pacientes no está justificado ningún ajuste de la dosis. Sin embargo, el uso de aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

La farmacocinética de aliskiren no se vio afectada significativamente en pacientes con enfermedad hepática leve a grave. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis inicial de aliskiren en pacientes con insuficiencia hepática leve a grave.

Amlodipino

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los sujetos jóvenes y de edad avanzada. El aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el AUC y en la semivida de eliminación en pacientes de edad avanzada. En este ensayo, los aumentos en el AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como se esperaba para el grupo de edad de los pacientes (ver sección 4.4).

Se ha realizado un estudio farmacocinético poblacional en 74 niños hipertensos con edades entre 1 a 17 años (con 34 pacientes de 6 a 12 años de edad y 28 pacientes de 13 a 17 años de edad) que recibieron amlodipino a dosis entre 1,25 y 20 mg administradas una o dos veces al día. En niños de 6 a 12 años y en adolescentes de 13-17 años el aclaramiento oral típico (CL/F) fue 22,5 y 27,4 l/h, respectivamente, en el sexo masculino y 16,4 y 21,3 l/h, respectivamente, en el sexo femenino. Se observó una gran variabilidad de exposición entre los individuos. Los datos notificados en niños menores de 6 años son limitados.

La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con insuficiencia hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento del AUC de aproximadamente un 40-60%. Por ello debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aliskiren

El potencial carcinógeno se evaluó en un estudio de 2 años en ratas y en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos. No se observó potencial carcinógeno. Se registraron un caso de adenoma de colon y otro de adenocarcinoma de ciego en ratas a dosis de 1.500 mg/kg/día, pero no fueron estadísticamente significativos. Aunque aliskiren tiene potencial irritativo conocido, los márgenes de seguridad en humanos se consideraron apropiados, obtenidos durante un ensayo en voluntarios sanos con la dosis de 300 mg, estableciéndose un margen de 9 a 11 veces en base a concentraciones fecales, o de 6 veces en base a las concentraciones en mucosa, en comparación con 250 mg/kg/día en el estudio de carcinogénesis en ratas.

Aliskiren no mostró potencial mutagénico en los estudios de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo*. Entre los estudios realizados se incluyeron estudios *in vitro* en células bacterianas y de mamíferos y estudios *in vivo* en ratas.

Los estudios de toxicidad reproductiva con aliskiren no revelaron evidencias de toxicidad embriofetal o teratogenicidad con dosis de hasta 600 mg/kg/día en ratas o 100 mg/kg/día en conejos. En ratas no se observó afectación de la fertilidad, ni del desarrollo prenatal y postnatal con dosis de hasta 250 mg/kg/día. Las dosis administradas a ratas y conejos dieron lugar a exposiciones sistémicas de 1 a 4 y 5 veces superiores, respectivamente, a la dosis máxima recomendada en humanos (300 mg).

Los estudios farmacológicos de seguridad no revelaron ningún efecto adverso sobre la función nerviosa central, respiratoria o cardiovascular. Los hallazgos durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales fueron consistentes con el potencial irritativo local conocido o los efectos farmacológicos esperados de aliskiren.

Estudios en animales jóvenes

Se realizó un estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratas jóvenes a los 8 días post-parto durante 4 semanas con aliskiren administrado a dosis de 30, 100 o 300 mg/kg/día. Se observó una alta mortalidad aguda (en horas) y una grave morbilidad a dosis de 100 y 300 mg/kg/día (2,3 y 6,8 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) sobre la base de mg/m² considerando un paciente adulto de 60 kg) sin causa de muerte establecida y ocurriendo sin signos o síntomas prodrómicos. El cociente entre una dosis letal de 100 mg/kg/día y el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) de 30 mg/kg/día es inesperadamente bajo.

Se realizó otro estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratas jóvenes a los 14 días post-parto durante 8 semanas con aliskiren administrado a dosis de 30, 100 o 300 mg/kg/día. Se observó una mortalidad tardía con 300 mg/kg/día (8,5 veces la MRHD sobre la base de mg/m² considerando un paciente adulto de 60 kg) sin causa de muerte establecida.

En las ratas jóvenes que sobrevivieron no se observaron efectos sobre el comportamiento o desarrollo reproductivo.

La exposición plasmática de aliskiren (AUC) con dosis de 100 mg/kg/día fue casi 4 veces mayor en ratas de 8 días de edad que en ratas de 14 días de edad. La exposición plasmática de aliskiren en ratas de 14 días fue entre 85 y 387 veces mayor que en ratas adultas de 64 días de edad.

Se realizó un estudio de dosis única en ratas jóvenes de edades 14, 21, 24, 28, 31 o 36 días post-parto. No se observó mortalidad o toxicidad significativa. La exposición plasmática fue de aproximadamente 100 veces mayor en ratas de 14 días y 3 veces mayor en ratas de 21 días en comparación con ratas adultas.

Se realizó un estudio mecanicístico para investigar la relación entre la edad, la exposición a aliskiren y MDR1 y la maduración de la expresión OATP2 en ratas. Los resultados mostraron que los cambios en el desarrollo de la exposición a aliskiren se correlacionaron con la ontogenia de la maduración del transportador en el yeyuno, hígado, riñón y cerebro.

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en ratas con edades entre 8 y 28 días tras la administración intravenosa de 3 mg/kg de aliskiren. El aclaramiento de aliskiren aumentó de forma dependiente de la edad. El aclaramiento en ratas de 8 o 14 días de edad fue similar, pero en estas edades el aclaramiento fue solo de un 23% del aclaramiento en ratas de 21 días de edad y un 16% del aclaramiento en ratas de 28 días de edad.

Estos estudios indican que una exposición excesiva a aliskiren (>400 veces mayor en ratas de 8 días de edad en comparación con ratas adultas) y una alta toxicidad aguda en ratas jóvenes están causadas por un MDR1 inmaduro, que sugiere que en los pacientes pediátricos con un MDR1 inmaduro hay un potencial de sobreexposición a aliskiren (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Amlodipino

Los datos de seguridad de amlodipino tanto clínicos como preclínicos están bien establecidos.

Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m²). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de espermatozoides y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m²) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Rasilamlo

Los estudios preclínicos de seguridad han demostrado que la combinación de aliskiren y amlodipino fue bien tolerada en ratas. Los hallazgos de los estudios de toxicidad por vía oral de 2 y 13 semanas en ratas fueron consistentes con los obtenidos con aliskiren y amlodipino administrados en monoterapia. No hubo toxicidad nueva o aumento de la gravedad de la toxicidad asociada con alguno de los componentes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Povidona
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blisters PVC/PCTFE – Alu:
18 meses

Blisters PA/Alu/PVC – Alu:
18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters calendario de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
Envase individual con 14, 28, 56, 98 comprimidos
Envases múltiples con 280 comprimidos (20 cajas de 14)

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
Envase individual con 30, 90 comprimidos
Envase unidosis (blíster unidosis perforado) con 56x1 comprimido
Envase múltiple unidosis (blíster unidosis perforado) con 98x1 comprimido (2 envases de 49x1)

Blisters calendario de PA/Alu/PVC – Alu:
Envase individual con 14, 28, 56 comprimidos
Envases múltiples con 98 comprimidos (2 envases de 49) y 280 comprimidos (20 envases de 14)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases o dosis.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/015-028

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización 14/abril/2011
Fecha de la última renovación

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 5 mg de amlodipino (como besilato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido ovalado, convexo, de color amarillo oscuro, con los bordes biselados, marcado con «T11» en una cara y «NVR» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rasilamlo está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con aliskiren o amlodipino en monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Rasilamlo es un comprimido al día.

El efecto antihipertensivo se manifiesta en 1 semana y el efecto es casi máximo a las 4 semanas. Si la presión arterial permanece sin controlar tras 4 a 6 semanas de tratamiento, la dosis puede ajustarse hasta un máximo de 300 mg de aliskiren/10 mg de amlodipino. La dosis debe individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

Rasilamlo puede administrarse junto con otros medicamentos antihipertensivos excepto en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular (TFG) <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Posología en pacientes que no están adecuadamente controlados con aliskiren o amlodipino en monoterapia

Rasilamlo 300 mg/5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con 300 mg de aliskiren en monoterapia o con Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Un paciente que experimente reacciones adversas a cualquier componente por separado que estén limitadas por la dosis puede cambiarse a la presentación de Rasilamlo que contenga una dosis inferior del componente para alcanzar reducciones similares de la presión arterial.

Antes de cambiar a la combinación a dosis fija puede ser recomendable ajustar la dosis individual de cada uno de los dos componentes. Cuando sea clínicamente apropiado y de acuerdo con la posología antes mencionada, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFG 89-60 ml/min/1,73 m² y 59-30 ml/min/1,73 m², respectivamente, ver secciones 4.4 y 5.2). Rasilamlo no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática

No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en insuficiencia hepática grave; por ello, debe tenerse precaución cuando se administra Rasilamlo a pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)

Se dispone de experiencia limitada con Rasilamlo, en particular en pacientes de 75 años de edad o mayores. Por ello, debe tenerse precaución especial en estos pacientes. La dosis de inicio recomendada de aliskiren en pacientes de edad avanzada es 150 mg. Al aumentar la dosis hasta 300 mg no se observa una reducción adicional de la presión arterial clínicamente significativa en la mayoría de pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rasilamlo en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Rasilamlo está contraindicado en niños recién nacidos hasta menos de 2 años de edad y por razones de seguridad no se debe administrar a niños desde los 2 años hasta menos de 6 años de edad debido a una potencial sobreexposición a aliskiren (ver secciones 4.3, 4.4, 5.2, y 5.3).

Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua. Rasilamlo debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Debe evitarse la ingesta concomitante con zumo de fruta y/o bebidas que contienen extractos de plantas (incluyendo infusiones) (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a otros derivados de la dihidropiridina.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la glicoproteína P (gpP), y otros inhibidores potentes de la gpP (p.ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de Rasilamlo con un IECA o un ARA II está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej. estenosis de la aorta de grado severo).
- Insuficiencia cardíaca con inestabilidad hemodinámica tras un infarto agudo de miocardio.
- Niños recién nacidos hasta menos de 2 años de edad (ver secciones 4.2 y 5.3).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

En el caso de diarrea grave y persistente, debe interrumpirse el tratamiento con Rasilamlo (ver sección 4.8).

Como con cualquier medicamento antihipertensivo, la reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede dar lugar a un infarto de miocardio o a un ictus.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Se ha notificado hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente al combinar medicamentos que afectan a este sistema (ver sección 5.1). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante la combinación de aliskiren con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA II). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Insuficiencia cardíaca

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.

Para aliskiren no se dispone de datos de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca (ver sección 5.1).

Aliskiren debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con furosemida o torasemida (ver sección 4.5).

Riesgo de hipotensión sintomática

Puede aparecer hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con Rasilamlo en los siguientes casos:

- Pacientes con depleción marcada de volumen o pacientes con depleción de sodio (p.ej. aquellos recibiendo altas dosis de diuréticos) o
- Uso combinado de aliskiren con otros agentes que actúan sobre el SRAA.

La depleción de volumen o de sodio debe corregirse antes de administrar Rasilamlo, o se debe iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica. En pacientes con hipertensión no complicada tratados con Rasilamlo en ensayos clínicos controlados a corto plazo, la incidencia de hipotensión fue baja (0,2%).

Insuficiencia renal

En los ensayos clínicos, aliskiren no se ha estudiado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (creatinina sérica ≥ 150 micromol/l o 1,70 mg/dl en mujeres y ≥ 177 micromol/l o 2,00 mg/dl en hombres y/o una TFG estimada < 30 ml/min/1,73 m²), antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular. Rasilamlo no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²).

Como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, debe tenerse precaución cuando se administra Rasilamlo en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática, diabetes mellitus o enfermedad renal. Se ha notificado insuficiencia renal aguda, reversible tras interrumpir el tratamiento, en pacientes de riesgo que recibieron aliskiren durante la experiencia post-comercialización. En el caso que aparezca algún signo de insuficiencia renal debe interrumpirse inmediatamente la administración de aliskiren.

Durante la experiencia post-comercialización con aliskiren se han observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden exacerbarse con el uso concomitante de otros agentes que actúan sobre el SRAA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea.

Insuficiencia hepática

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. Debe tenerse precaución cuando se administra Rasilamlo a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 5.2).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Estenosis de la arteria renal

No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados sobre el uso de Rasilamlo en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con riñón único. Sin embargo, como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal, incluyendo fallo renal agudo, cuando estos pacientes con estenosis de la arteria renal son tratados con aliskiren. Por tanto, se tendrá precaución con estos pacientes. Si se produce insuficiencia renal, debe interrumpirse el tratamiento.

Reacciones anafilácticas y angioedema

Se han observado reacciones anafilácticas durante el tratamiento con aliskiren en la experiencia post-comercialización (ver sección 4.8). Como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de un angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) en pacientes tratados con aliskiren.

Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos siguieron al uso de otros medicamentos que pueden causar angioedema, incluyendo antagonistas del SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina) (ver sección 4.8).

En la experiencia post-comercialización se ha notificado angioedema o reacciones similares a angioedema al administrar concomitantemente aliskiren con IECAs y/o ARA II (ver sección 4.8).

Es necesaria una especial precaución en pacientes con predisposición a una hipersensibilidad.

Los pacientes con antecedentes de angioedema pueden presentar un aumento del riesgo de sufrir un angioedema durante el tratamiento con aliskiren (ver secciones 4.3 y 4.8). Por ello se recomienda precaución cuando se prescriba aliskiren a pacientes con antecedentes de angioedema y dichos pacientes se monitorizarán estrechamente durante el tratamiento (ver sección 4.8), especialmente al inicio del tratamiento.

Si aparecen reacciones anafilácticas o angioedema, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con Rasilamlo e instaurar una monitorización y tratamiento adecuados hasta obtener la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. Se debe informar a los pacientes que deben notificar al médico cualquier signo sugestivo de reacciones anafilácticas, en particular dificultad al respirar o tragar, hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios o lengua. Cuando haya una afectación de la lengua, glotis o laringe debe administrarse adrenalina. Además, deben proporcionarse las medidas oportunas para mantener la permeabilidad de las vías aéreas del paciente.

Población pediátrica

Aliskiren es un sustrato de la glicoproteína P (gpP), y hay un potencial de sobreexposición a aliskiren en niños con un sistema de transporte de fármacos gpP inmaduro. No se puede determinar la edad a la que el sistema de transporte está maduro (ver secciones 5.2 y 5.3). Por ello, Rasilamlo está contraindicado en niños recién nacidos hasta menos de 2 años de edad y no debe utilizarse en niños desde los 2 años hasta menos de 6 años de edad.

Hay datos de seguridad limitados disponibles de un estudio farmacocinético del tratamiento con aliskiren en 39 niños hipertensos de 6 años hasta menos de 18 años de edad (ver secciones 4.8 y 5.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información sobre las interacciones de Rasilamlo

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos con Rasilamlo. Por lo tanto, en esta sección se proporciona información sobre interacciones con otros medicamentos que se han observado con los principios activos individuales.

La administración concomitante de aliskiren y amlodipino no causa cambios significativos en la exposición farmacocinética en estado estacionario (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) de cada componente en voluntarios sanos.

Información sobre las interacciones de aliskiren

Contraindicado (ver sección 4.3)

- *Inhibidores potentes de la gpP*

Un ensayo de interacción de fármacos a dosis única en voluntarios sanos, mostró que ciclosporina (200 y 600 mg) aumenta la C_{max} de 75 mg de aliskiren 2,5 veces, aproximadamente, y el AUC 5 veces, aproximadamente. El aumento puede ser mayor con dosis más altas de aliskiren. En sujetos sanos, itraconazol (100 mg) aumentó el AUC y C_{max} de aliskiren (150 mg) 6,5 veces y 5,8 veces, respectivamente. Por ello, está contraindicado el uso concomitante de aliskiren e inhibidores potentes de la gpP (ver sección 4.3).

No recomendado (ver sección 4.2)

- *Zumo de fruta y bebidas que contienen extractos de plantas*

La administración de zumo de fruta con aliskiren dio lugar a una disminución en el AUC y la C_{max} de aliskiren. La administración concomitante de zumo de pomelo con 150 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 61% en el AUC de aliskiren y la administración concomitante con 300 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 38% en el AUC de aliskiren. La administración concomitante de zumo de naranja o de manzana con 150 mg de aliskiren dio lugar, respectivamente, a una disminución del 62% y del 63% del AUC de aliskiren. Esta disminución probablemente se deba a una inhibición de la recaptación de aliskiren mediada por el polipéptido transportador de aniones orgánicos en el tracto intestinal por parte de los componentes del zumo de fruta. Por ello, debido al riesgo de un fallo terapéutico, el zumo de fruta no debe tomarse junto con Rasilamlo. No se ha investigado el efecto de las bebidas que contienen extractos de plantas (incluyendo infusiones) sobre la absorción de aliskiren. Sin embargo, los compuestos potencialmente inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos que median en la recaptación de aliskiren están ampliamente presentes en las frutas, vegetales, y otros muchos productos procedentes de plantas. Por ello las bebidas que contienen extractos de plantas, incluyendo infusiones, no deben tomarse junto con Rasilamlo.

Bloqueo dual del SRAA con aliskiren, ARA II o IECAs

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de IECAs, ARA II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, ictus, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Se requiere precaución con el uso concomitante

- Interacciones con la gpP

En estudios preclínicos se ha observado que el MDR1/Mdr1a/1b (gpP) es el mayor sistema de eflujo relacionado con la absorción intestinal y la excreción biliar de aliskiren (ver sección 5.2). Rifampicina, un inductor de la gpP, en un ensayo clínico redujo la biodisponibilidad de aliskiren en aproximadamente un 50%. Otros inductores de la gpP (hierba de San Juan o Hipérico) podrían disminuir la biodisponibilidad de aliskiren. Si bien esto no ha sido investigado con respecto a aliskiren, es conocido que la gpP también controla la recaptación tisular de una variedad de sustratos y que los inhibidores de la gpP pueden aumentar los cocientes entre las concentraciones tisulares y plasmáticas. Por ello, los inhibidores de la gpP pueden aumentar más los niveles tisulares que los niveles plasmáticos. El potencial de interacciones farmacológicas en el lugar de unión a la gpP probablemente dependerá del grado de inhibición de este transportador.

- Inhibidores moderados de la gpP

La administración concomitante de ketoconazol (200 mg) o verapamilo (240 mg) con aliskiren (300 mg) provocó un aumento del 76% o 97%, respectivamente, del AUC de aliskiren. Es de esperar que el cambio en los niveles plasmáticos de aliskiren en presencia de ketoconazol o verapamilo esté dentro del rango que se alcanzaría si se doblara la dosis de aliskiren. En ensayos clínicos controlados se demostró que dosis de aliskiren de hasta 600 mg, lo que corresponde al doble de la dosis máxima recomendada en terapéutica, son bien toleradas. Estudios preclínicos indican que la administración concomitante de aliskiren y ketoconazol potencia la absorción gastrointestinal de aliskiren y disminuye su excreción biliar. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con ketoconazol, verapamilo u otros inhibidores moderados de la gpP (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

- Medicamentos que afectan a los niveles séricos de potasio

El uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio.

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren administrado de forma concomitante con AINEs puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por ello, se requiere precaución al combinar aliskiren con AINEs, especialmente en pacientes de edad avanzada.

- *Furosemida y torasemida*

La administración concomitante de aliskiren y furosemida no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de aliskiren pero redujo la exposición a furosemida en un 20-30% (no se ha investigado el efecto de aliskiren sobre furosemida administrada por vía intramuscular o intravenosa). Tras dosis múltiples de furosemida (60 mg/día) la administración concomitante con aliskiren (300 mg/día) en pacientes con insuficiencia cardiaca redujo la excreción urinaria de sodio y el volumen de orina durante las primeras 4 horas en un 31% y 24%, respectivamente, en comparación con furosemida sola. El peso medio de los pacientes tratados de forma concomitante con furosemida y 300 mg de aliskiren (84,6 kg) fue mayor que el peso de pacientes tratados con furosemida sola (83,4 kg). Con 150 mg/día de aliskiren se observaron cambios menores en la farmacocinética y eficacia de furosemida.

Los datos clínicos disponibles no indicaron que se usaran dosis más altas de torasemida tras la administración concomitante con aliskiren. Se conoce que la excreción renal de torasemida está mediada por transportadores de aniones orgánicos (OAT). Aliskiren se excreta mínimamente por vía renal y sólo un 0,6% de la dosis de aliskiren se recupera en orina tras la administración oral (ver sección 5.2). Sin embargo, dado que aliskiren ha demostrado ser un sustrato para el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1A2 (OATP1A2) (ver interacción con inhibidores del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)), aliskiren tiene el potencial de reducir la exposición a la torasemida plasmática mediante una interferencia con el proceso de absorción.

En pacientes tratados con aliskiren y furosemida o torasemida por vía oral, se recomienda por ello que se monitoricen los efectos de furosemida o torasemida cuando se inicia o se modifica el tratamiento con furosemida, o torasemida o aliskiren para evitar cambios en el volumen de fluido extracelular y posibles situaciones de hipervolemia (ver sección 4.4).

- *Warfarina*

No se han evaluado los efectos de aliskiren sobre la farmacocinética de warfarina.

- *Interacciones con los alimentos*

Se ha demostrado que las comidas (bajo o alto contenido en grasa) reducen la absorción de aliskiren de forma significativa (ver sección 4.2). Los datos clínicos disponibles no sugieren un efecto aditivo de diferentes tipos de alimentos y/o bebidas; sin embargo, el potencial sobre la disminución de la biodisponibilidad de aliskiren debido a este efecto aditivo no se ha estudiado y por ello no puede excluirse. Debe evitarse la administración concomitante de aliskiren con zumo de fruta o bebidas que contienen extractos de plantas, incluyendo infusiones.

Sin interacciones

- En ensayos clínicos de farmacocinética de aliskiren se han estudiado los siguientes compuestos: acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, isosorbida-5-mononitrato e hidroclorotiazida. No se han identificado interacciones.
- La administración concomitante de aliskiren con metformina (↓28%), amlodipino (↑29%) o cimetidina (↑19%) provocó un cambio entre el 20% y el 30% en la C_{max} o el AUC de aliskiren. Cuando se administró con atorvastatina, el AUC y la C_{max} en estado estacionario de aliskiren aumentaron en un 50%. La administración concomitante de aliskiren no tuvo un impacto significativo sobre la farmacocinética de atorvastatina, metformina o amlodipino. Por tanto, no es necesario un ajuste de dosis ni de aliskiren ni de estos medicamentos cuando se administran conjuntamente.
- La biodisponibilidad de digoxina y verapamilo puede reducirse ligeramente con aliskiren.

- *Interacciones con CYP450*

Aliskiren no inhibe los isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A). Aliskiren no induce el CYP3A4. Por tanto no cabe esperar que aliskiren afecte la exposición sistémica de sustancias que inhiban, induzcan o se metabolicen por estas enzimas. Aliskiren se metaboliza marginalmente por los enzimas del citocromo P450. Por ello, no se debe esperar interacciones debidas a la inhibición o inducción de los isoenzimas CYP450. Sin embargo, los inhibidores del CYP3A4 a menudo también afectan a la gpP. Por tanto, puede esperarse que el aumento de la exposición a aliskiren durante la administración concomitante con inhibidores del CYP3A4 también inhiba la gpP (ver otras referencias sobre la gpP en la sección 4.5).

- *Sustratos de la gpP o inhibidores débiles*

No se han observado interacciones importantes con atenolol, digoxina, amlodipino o cimetidina. Cuando se administró con atorvastatina (80 mg), el AUC de aliskiren (300 mg) en estado estacionario y la C_{max} aumentaron en un 50%. En experimentos con animales, se ha demostrado que la gpP es un factor determinante de la biodisponibilidad de aliskiren. Los inductores de la gpP (hierba de San Juan, rifampicina) pueden, por tanto, disminuir la biodisponibilidad de aliskiren.

- *Inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)*

Estudios preclínicos indican que aliskiren podría ser un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos. Por ello, existe un potencial de interacciones entre los inhibidores de los OATP y aliskiren cuando se administran de forma concomitante (ver interacción con el zumo de fruta).

Información sobre las interacciones de amlodipino

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Inhibidores CYP3A4*

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

- *Inductores CYP3A4*

No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan)) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipino. Se debe tener precaución cuando amlodipino se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4.

- *Zumo de pomelo*

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

- *Dantroleno (infusión)*

En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

- Los efectos reductores de amlodipino sobre la presión arterial aumentan los efectos reductores de otros medicamentos antihipertensivos sobre la presión arterial.

- La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

Sin interacción

- En ensayos clínicos de interacción, amlodipino no afectó a la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Los profesionales sanitarios que prescriban Rasilamlo deben asesorar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial durante el embarazo. Debe realizarse un cambio a un tratamiento antihipertensivo alternativo adecuado con antelación a la planificación de un embarazo ya que Rasilamlo no debe administrarse en mujeres que planeen quedarse embarazadas.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de aliskiren en mujeres embarazadas. Aliskiren no fue teratogénico en ratas o conejos (ver sección 5.3). Sin embargo, otras sustancias que actúan directamente sobre el SRAA se han asociado con graves malformaciones fetales y letalidad neonatal. Como cualquier medicamento que actúe directamente sobre el SRAA, aliskiren no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

No se ha establecido la seguridad de amlodipino en humanos durante el embarazo. Los estudios reproductivos en ratas no han mostrado toxicidad a excepción de un retraso en la fecha del alumbramiento y una prolongación de la duración del parto con dosis 50 veces mayores a las dosis recomendadas en humanos (ver sección 5.3). El uso durante el embarazo solo se recomienda cuando no existe una alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma conlleva un riesgo mayor para la madre y el feto.

Rasilamlo no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo. Rasilamlo está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

Si se detecta un embarazo durante el tratamiento, el tratamiento con Rasilamlo debe interrumpirse lo antes posible.

Lactancia

Se desconoce si aliskiren y/o amlodipino se excretan en la leche materna. Aliskiren se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia.

Dado que se dispone de información insuficiente/limitada sobre la excreción de aliskiren y amlodipino en la leche materna humana o en animales, no puede excluirse un riesgo en el recién nacido/lactante. Por ello, no se recomienda administrar Rasilamlo a mujeres que estén dando el pecho.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Rasilamlo tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre fertilidad con el uso de Rasilamlo.

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). La fertilidad de ratas no se estuvo afectada con dosis de hasta 250 mg/kg/día de aliskiren (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareo o somnolencia al tomar Rasilamlo.

La influencia de amlodipino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Si los pacientes que toman amlodipino presentan mareos, cefalea, fatiga o náuseas, la capacidad de respuesta puede verse afectada.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Rasilamlo que se muestra a continuación está basado en los estudios clínicos realizados con Rasilamlo y en el perfil de seguridad conocido para los componentes individuales aliskiren y amlodipino. La información de seguridad de Rasilamlo en pacientes de 75 años y mayores es limitada.

Las reacciones adversas más frecuentes de Rasilamlo son hipotensión y edema periférico. Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales de Rasilamlo (aliskiren y amlodipino) y que se han incluido en la tabla de reacciones adversas pueden ocurrir con Rasilamlo.

Tabla de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran por frecuencia, en orden decreciente de frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas observadas con Rasilamlo o con la monoterapia con uno o ambos de los dos componentes se incluyen en la siguiente tabla. Para a las reacciones adversas observadas en más de un componente de la combinación a dosis fija, en la siguiente tabla se incluye la frecuencia más alta.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Leucopenia ^{am} , trombocitopenia ^{am}
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Reacciones anafilácticas ^a , reacciones de hipersensibilidad ^a
Muy raras	Reacciones alérgicas ^{am}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raras	Hiper glucemia ^{am}
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Insomnio ^{am} , cambios de humor (incluyendo ansiedad) ^{am} , depresión ^{am}
Raras	Confusión ^{am}

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Somnolencia ^{am} , cefalea (especialmente al inicio del tratamiento) ^{am}
Poco frecuentes	Temblores ^{am} , disgeusia ^{am} , síncope ^{am} , hipoestesia ^{am} , parestesia ^{am}
Muy raras	Hipertonía ^{am} , neuropatía periférica ^{am}
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía) ^{am}
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Tinnitus ^{am}
Frecuencia no conocida	Vértigo ^a
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Mareo ^{a,am} , palpitaciones ^{a,am} , edema periférico ^{c,a,am*}
Muy raras	Infarto de miocardio ^{am} , arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación atrial) ^{am}
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos ^{am} , hipotensión ^{c,a,am}
Muy raras	Vasculitis ^{am}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea ^{a, am} , rinitis ^{am} , tos ^{a,am}
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Diarrea ^a , dolor abdominal ^{am} , náuseas ^{a, am}
Poco frecuentes	Vómitos ^{a, am} , dispepsia ^{am} , alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento) ^{am} , sequedad de boca ^{am}
Muy raras	Pancreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hiperplasia gingival ^{am}
Trastornos hepato biliares	
Muy raras	Hepatitis ^{a,am} , ictericia ^{a,am} , elevación de las enzimas hepáticas (la mayoría concordantes con colestasis) ^{am}
Frecuencia no conocida	Trastorno hepático ^{a,**} , fallo hepático ^{a,***}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) que incluyen síndrome de Stevens Johnson ^a , necrolisis epidérmica tóxica (NET) ^a , reacciones en la mucosa bucal ^a , erupción ^{a,am} , prurito ^{a,am} , urticaria ^{a,am} , alopecia ^{am} , púrpura ^{am} , decoloración de la piel ^{am} , hiperhidrosis ^{am} , exantema ^{am}
Raras	Angioedema ^a , eritema ^a
Muy raras	Eritema multiforme ^{am} , dermatitis exfoliativa ^{am} , síndrome de Stevens-Johnson ^{am} , edema de Quincke ^{am} , fotosensibilidad ^{am}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia ^{a,am} , hinchazón de los tobillos ^{am}
Poco frecuentes	Mialgia ^{am} , espasmos musculares ^{am} , dolor de espalda ^{am}
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda ^a , deterioro de la función renal ^a , alteraciones de la micción ^{am} , nicturia ^{am} , aumento de la frecuencia urinaria ^{am}
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Impotencia ^{am} , ginecomastia ^{am}

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga ^{am}
Poco frecuentes	Dolor torácico ^{am} , astenia ^{am} , dolor ^{am} , malestar ^{am}
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Hiperpotasemia ^a
Poco frecuentes	Enzimas hepáticas aumentadas ^a , aumento de peso ^{am} , pérdida de peso ^{am}
Raras	Disminución de la hemoglobina ^a , disminución del hematocrito ^a , aumento de la creatinina en sangre ^a
Frecuencia no conocida:	Hiponatremia ^a

^c Reacciones adversas observadas con Rasilamlo;

^a Reacciones adversas observadas con la monoterapia con aliskiren;

^{am} Reacciones adversas observadas con la monoterapia con amlodipino;

* El edema periférico es conocido como una reacción adversa dosis dependiente de amlodipino y también se ha notificado con el tratamiento con aliskiren en la experiencia post-comercialización. La reacción adversa notificada con más frecuencia en los ensayos clínicos de Rasilamlo fue edema periférico, que se observó con una frecuencia inferior o igual a la observada con las dosis correspondientes de amlodipino pero con una frecuencia mayor que con aliskiren;

** Casos aislados de trastorno hepático con síntomas clínicos y evidencia de laboratorio de disfunción hepática más marcada;

*** Incluyendo un caso de «fallo hepático fulminante» notificado en la experiencia post-comercialización, para el cual no se puede excluir una relación causal con aliskiren.

Información adicional sobre los componentes individuales

Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales pueden producirse con Rasilamlo a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Aliskiren

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema durante el tratamiento con aliskiren.

En ensayos clínicos controlados, raramente se notificaron casos de angioedema y reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con aliskiren, con una incidencia comparable a la registrada con el tratamiento con placebo o comparadores.

También se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) durante la experiencia post-comercialización. Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos estuvieron asociados con la administración de otros medicamentos conocidos por causar angioedema, incluyendo antagonistas del SRAA (IECAs o ARA II).

En la experiencia post-comercialización se han notificado casos de angioedema o reacciones similares a angioedema al administrar concomitantemente aliskiren con IECAs y/o ARA II.

También se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas durante la experiencia post-comercialización (ver sección 4.4).

En el caso de cualquier signo que sugiera una reacción de hipersensibilidad/angioedema (en particular dificultades en la respiración o al tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua, mareos), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico (ver sección 4.4).

Se ha notificado artralgia durante la experiencia post-comercialización. En algunos casos esto ha ocurrido como parte de una reacción de hipersensibilidad.

En la experiencia post-comercialización, se ha notificado disfunción renal y casos de insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

Exploraciones complementarias

En ensayos clínicos controlados, la administración de aliskiren raramente se asoció con cambios clínicamente relevantes en los parámetros estándar de laboratorio. En ensayos clínicos en pacientes hipertensos, aliskiren no provocó efectos clínicamente importantes sobre el colesterol total, el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), los triglicéridos en ayunas, la glucosa en ayunas o el ácido úrico.

Hemoglobina y hematocrito: Se han observado pequeños descensos en los valores de hemoglobina y hematocrito (descensos medios de aproximadamente 0,05 mmol/l y 0,16 en el porcentaje de volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a una anemia. Este efecto también se observa con otros medicamentos que actúan sobre el SRAA, como los IECA y los ARA II.

Niveles séricos de potasio: Con aliskiren se ha observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden ser exacerbados por el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el SRAA o por los AINEs. De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea.

Población pediátrica: En base a la cantidad limitada de datos de seguridad disponibles a partir de un estudio farmacocinético de tratamiento con aliskiren en 39 niños hipertensos de 6-17 años de edad, se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sean similares a lo observado en adultos hipertensos. En cuanto a otros bloqueantes del SRAA, la cefalea es un acontecimiento adverso común en niños tratados con aliskiren.

Amlodipino

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

No hay experiencia de sobredosis con Rasilamlo. La manifestación más probable de una sobredosis con Rasilamlo sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren y amlodipino.

Con aliskiren, la manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren.

Con amlodipino, los datos disponibles sugieren que una sobredosis grave puede dar lugar a una excesiva vasodilatación periférica y una posible taquicardia refleja. Con amlodipino se ha notificado hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.

Tratamiento

Si se produce hipotensión sintomática con Rasilamlo, se debe iniciar un tratamiento de soporte.

La hipotensión clínicamente significativa debido a una sobredosis de amlodipino requiere soporte cardiovascular incluyendo una monitorización frecuente de la función respiratoria y cardiaca, elevación de las extremidades y atención al volumen de fluido circulante y la producción de orina.

Un vasoconstrictor puede ser de ayuda para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre y cuando su uso no esté contraindicado. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

En algunos casos puede ser beneficioso un lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos hasta 2 horas después de la ingestión de 10 mg de amlodipino ha mostrado disminuir la absorción de amlodipino.

Dado que amlodipino se une de forma elevada a las proteínas del plasma, es poco probable que una diálisis sea beneficiosa.

En un ensayo realizado en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD) que recibían hemodiálisis, el aclaramiento de aliskiren por diálisis fue bajo (<2% del aclaramiento oral). Por ello la diálisis no es adecuada para tratar una sobreexposición a aliskiren.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; inhibidores de la renina, código ATC: C09XA53

Rasilamlo combina dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina y amlodipino al grupo de los antagonistas de los canales del calcio.

Rasilamlo

La administración del tratamiento combinado con aliskiren y amlodipino surge de las acciones de estos dos medicamentos en sistemas diferentes pero complementarios que regulan la presión arterial. Los antagonistas de los canales del calcio actúan para prevenir el influjo de calcio en las células del músculo liso vascular, de ese modo previene la contracción de las células del músculo liso y la vasoconstricción. Los inhibidores de la renina suprimen la actividad enzimática de la renina, de ese modo inhiben la formación de angiotensina II, la principal molécula efectora del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La angiotensina II causa vasoconstricción y reabsorción de agua y sodio. De este modo, amlodipino inhibe directamente la vasoconstricción y reduce la resistencia vascular, mientras que aliskiren al controlar la producción de angiotensina II, puede también inhibir la vasoconstricción pero adicionalmente mover el balance entre sodio y agua hacia los niveles necesarios para las condiciones de normotensión. La acción combinada de aliskiren y amlodipino en estos dos factores que regulan la presión arterial central (vasoconstricción y efectos hipertensivos mediados por el SRAA) da lugar a efectos antihipertensivos más efectivos que los observados con la monoterapia.

Rasilamlo se estudió en algunos ensayos clínicos a largo plazo controlados con placebo y tratamiento activo que incluyeron un total de 5.570 pacientes hipertensos con hipertensión de leve a moderada (presión arterial diastólica entre 90 mmHg y 109 mmHg).

En pacientes hipertensos no controlados por los componentes en monoterapia, la administración una vez al día de Rasilamlo proporcionó reducciones clínicamente significativas dosis dependientes tanto en la presión arterial sistólica como diastólica.

Cuando se administra a los pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con aliskiren o amlodipino, Rasilamlo da lugar a mayores reducciones de la presión arterial tras una semana de tratamiento que los componentes en monoterapia y el efecto casi máximo se alcanza tras cuatro semanas de tratamiento.

En un ensayo clínico en 820 pacientes aleatorizados que no respondieron adecuadamente al tratamiento con 300 mg de aliskiren, la combinación de 300 mg/10 mg de aliskiren/amlodipino produjo reducciones de la presión arterial sistólica/diastólica media de 18,0/13,1 mmHg que fueron mayores y estadísticamente significativas que la monoterapia con 300 mg de aliskiren. La combinación a una dosis de 300 mg/5 mg también mostró una reducción de la presión arterial mayor y estadísticamente significativa que la monoterapia con 300 mg de aliskiren. En un subgrupo de 584 pacientes, la combinación de aliskiren/amlodipino produjo reducciones adicionales de la presión arterial media sistólica/diastólica de 7,9/4,8 mmHg y 11,7/7,7 mmHg para las dosis de 300/5 mg y 300/10 mg respectivamente en comparación con 300 mg de aliskiren (el subgrupo está formado por pacientes sin lecturas aberrantes, definido por una diferencia en la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 10 mmHg en la basal o punto final).

En un ensayo clínico en 847 pacientes aleatorizados que no respondieron adecuadamente al tratamiento con 10 mg de amlodipino, la combinación de 150 mg/10 mg y 300 mg/10 mg de aliskiren/amlodipino produjo reducciones de la presión arterial media sistólica/diastólica de 11,0/9,0 mmHg y 14,4/11,0 mmHg respectivamente, que fueron estadísticamente mayores que la monoterapia con 10 mg de amlodipino. En un subgrupo de 549 pacientes, la combinación de aliskiren/amlodipino produjo reducciones adicionales de la presión arterial media sistólica/diastólica de 4,0/2,2 mmHg y 7,6/4,7 mmHg para las dosis de 150/10 mg y 300/10 mg respectivamente en comparación con 10 mg de amlodipino (el subgrupo está formado por pacientes sin lecturas aberrantes, definido por una diferencia en la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 10 mmHg en la basal o punto final).

En un ensayo clínico en 545 pacientes aleatorizados que no respondieron adecuadamente a 5 mg de amlodipino, la combinación de 150 mg de aliskiren/5 mg de amlodipino produjo a una mayor reducción de la presión arterial que en los pacientes que continuaron con 5 mg de amlodipino.

En un ensayo clínico de 8 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupo factorial paralelo, en 1,688 pacientes con hipertensión leve a moderada, el tratamiento con Rasilamlo a dosis de 150 mg/5 mg a 300 mg/10 mg produjo reducciones de la presión arterial media dosis dependientes clínicamente significativas (sistólica/diastólica) que oscilaron entre 20,6/14,0 mmHg y 23,9/16,5 mmHg, respectivamente, en comparación a 15,4/10,2 mmHg para 300 mg de aliskiren, 21,0/13,8 mmHg para 10 mg de amlodipino y 6,8/5,4 mmHg con placebo en una población de pacientes con una presión arterial media basal de 157,3/99,7 mmHg. Éstas fueron estadísticamente significativas en comparación con placebo y aliskiren para todas las dosis. Las reducciones de la presión arterial con la combinación se mantuvieron durante todo del intervalo de administración de 24 horas. En un subgrupo de 1.069 pacientes, Rasilamlo produjo reducciones de la presión arterial media (sistólica/diastólica) que oscilaron entre 20,6/13,6 mmHg y 24,2/17,3 mmHg (el subgrupo está formado por pacientes sin lecturas aberrantes, definido por una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 10 mmHg en la basal o punto final).

La seguridad de Rasilamlo se ha evaluado en estudios de hasta un año de duración.

Actualmente no se conocen los efectos de Rasilamlo sobre la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular, la morbilidad cardiovascular y el daño en órganos diana.

Rasilamlo ha sido administrado en más de 2.800 pacientes en ensayos clínicos finalizados que incluyeron 372 pacientes durante uno o más años. El tratamiento con Rasilamlo a dosis de hasta 300 mg/10 mg tuvo una incidencia global de eventos adversos similar a la de las monoterapias con los componentes. La incidencia de efectos adversos no estuvo asociada con el género, edad, índice de masa corporal, raza o etnia. No hubo reacciones adversas nuevas que ocurrieran específicamente con Rasilamlo además de las que se sabe que están asociadas a las monoterapias individuales. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 1.688 pacientes con hipertensión leve a moderada, la interrupción del tratamiento debida a eventos adversos clínicos ocurrió en un 1,7% de los pacientes tratados con Rasilamlo frente al 1,5% de los pacientes a los que se administró placebo.

Aliskiren

Aliskiren es un inhibidor directo, selectivo y potente de la renina humana, de naturaleza no peptídica y activo por vía oral.

Mediante la inhibición del enzima renina, aliskiren inhibe el SRAA en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo, por consiguiente, los niveles de angiotensina I y angiotensina II. A diferencia de otros medicamentos inhibidores del SRAA (IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)) que causan un aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática (ARP), el tratamiento con aliskiren disminuye la ARP en pacientes hipertensos en aproximadamente un 50-80%. Se observaron reducciones similares con aliskiren en combinación con otros medicamentos antihipertensivos. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre ARP.

Hipertensión

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de aliskiren a dosis de 150 mg y 300 mg produjo una reducción dosis-dependiente en la presión arterial sistólica y diastólica, que se mantenía durante todo el intervalo de administración de 24 horas (manteniendo el beneficio hasta la mañana siguiente) con un índice T/P medio (peak to trough ratio) para la respuesta diastólica de hasta el 98% para la dosis de 300 mg. Tras 2 semanas de tratamiento se alcanzó el 85-90% del máximo efecto hipotensor. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento de larga duración y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal y origen étnico. Aliskiren se ha estudiado en 1.864 pacientes de 65 años o mayores y en 426 pacientes de 75 años o mayores.

Los ensayos clínicos de aliskiren en monoterapia han mostrado un efecto hipotensor comparable al de otras clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo los IECA y los ARA II. Comparado con un diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), 300 mg de aliskiren disminuyeron la presión sistólica/diastólica en 17,0/12,3 mmHg, en comparación con una disminución de 14,4/10,5 mmHg con 25 mg de HCTZ tras 12 semanas de tratamiento.

Se han realizado ensayos clínicos de las combinaciones terapéuticas de aliskiren con el diurético hidroclorotiazida y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron bien toleradas. Aliskiren indujo un efecto hipotensor aditivo cuando se combinó con hidroclorotiazida.

La eficacia y seguridad del tratamiento basado en aliskiren se compararon con el tratamiento basado en ramipril en un ensayo clínico de no inferioridad de 9 meses en 901 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) con hipertensión esencial sistólica. Aliskiren a dosis de 150 mg o 300 mg al día o ramipril a dosis de 5 mg o 10 mg al día fueron administrados durante 36 semanas con la adición opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) en la semana 12, y amlodipino (5 mg o 10 mg) en la semana 22. Durante el periodo de 12 semanas, la monoterapia con aliskiren disminuyó la presión arterial sistólica/diastólica en 14,0/5,1 mmHg, en comparación con 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coherente con la no inferioridad de aliskiren respecto a ramipril en las dosis seleccionadas, y las diferencias en la presión arterial sistólica y diastólica fueron estadísticamente significativas. La tolerabilidad fue comparable en los dos brazos de tratamiento, sin embargo en el régimen con ramipril se notificó tos más a menudo que en el régimen con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mientras que la diarrea fue más frecuente en el régimen con aliskiren que en el régimen con ramipril (6,6% vs. 5,0%).

En un ensayo clínico de 8 semanas en 754 pacientes hipertensos de edad avanzada (≥ 65 años) y de edad muy avanzada (30% ≥ 75 años) aliskiren a dosis de 75 mg, 150 mg y 300 mg produjo una reducción superior estadísticamente significativa en la presión arterial (sistólica y diastólica) cuando se comparó con placebo. No se detectó un efecto reductor adicional sobre la presión arterial con 300 mg de aliskiren en comparación con 150 mg de aliskiren. Las tres dosis fueron bien toleradas en pacientes de edad avanzada y en pacientes de edad muy avanzada.

No se han registrado casos de hipotensión tras la primera dosis ni tampoco efectos sobre la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados en ensayos clínicos controlados. Se ha observado poco frecuentemente un efecto hipotensor excesivo (0,1%) en pacientes con hipertensión no complicada tratados con aliskiren en monoterapia. La hipotensión también fue poco frecuente ($< 1\%$) durante el tratamiento de combinación con otros medicamentos antihipertensivos. Tras la interrupción del tratamiento, las cifras de presión arterial revirtieron gradualmente al valor inicial al cabo de varias semanas, sin evidencia de efecto rebote en la presión arterial ni en la ARP.

En un ensayo clínico de 36 semanas que involucró a 820 pacientes con disfunción ventricular izquierda isquémica, no se detectaron cambios en el remodelado ventricular evaluado mediante el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo con aliskiren en comparación con placebo añadido al tratamiento de base.

Las tasas combinadas de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco recurrente, ictus y muerte súbita resucitada fueron similares en el grupo con aliskiren y en el grupo con placebo. Sin embargo, en los pacientes que recibían aliskiren hubo una tasa significativamente mayor de hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal en comparación con el grupo con placebo.

Aliskiren ha sido evaluado respecto al beneficio cardiovascular y/o renal en un ensayo clínico randomizado, controlado con placebo, doble ciego en 8.606 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica (evidenciada por una proteinuria y/o TFG < 60 ml/min/1,73 m²) con o sin enfermedad cardiovascular. En la mayoría de pacientes la presión arterial estaba bien controlada a nivel basal. La variable principal fue una combinación de complicaciones cardiovasculares y renales.

En este ensayo, 300 mg de aliskiren se compararon con placebo cuando se añadieron al tratamiento estándar que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina. El ensayo clínico fue interrumpido prematuramente porque era poco probable que los participantes se beneficiaran de la administración de aliskiren. Los resultados finales del ensayo indicaron una tasa de riesgo para la variable principal de 1,097 a favor del grupo con placebo (Intervalo de confianza al 95,4%: 0,987; 1,218; valor de p de 2-colas $p=0,0787$). Además, se observó un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos con aliskiren en comparación con placebo (38,2% frente al 30,3%). En particular hubo un aumento de la incidencia de disfunción renal (14,5% frente al 12,4%), hiperpotasemia (39,1% frente al 29,0%), acontecimientos relacionados con hipotensión (19,9% frente al 16,3%) y variables finales adjudicadas a ictus (3,4% frente al 2,7%). El aumento de la incidencia de ictus fue mayor en pacientes con insuficiencia renal.

Se ha evaluado la administración de 150 mg de aliskiren (que se aumentó hasta 300 mg cuando fue tolerado) añadido al tratamiento convencional en un ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo en 1.639 pacientes hospitalizados con fracción de eyección reducida debido a un episodio de insuficiencia cardíaca aguda (Clase III-IV de la NYHA) que estaban hemodinámicamente estables al inicio. La variable principal fue muerte cardiovascular o rehospitalización por insuficiencia cardíaca en 6 meses; las variables secundarias se evaluaron a los 12 meses.

El ensayo no mostró ningún beneficio al administrar aliskiren añadido al tratamiento de referencia en la insuficiencia cardíaca aguda y mostró un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus. Los resultados del ensayo indicaron un efecto no significativo de aliskiren con un cociente de riesgo de 0,92 (intervalo de confianza al 95%: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren versus placebo). Se notificaron diversos efectos del tratamiento con aliskiren respecto a la mortalidad total a los 12 meses dependiendo del estado de la diabetes mellitus. En el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus el cociente de riesgo fue 1,64 favorable a placebo (intervalo de confianza al 95%: 1,15-2,33), mientras que el cociente de riesgo en el subgrupo de pacientes sin diabetes fue de 0,69 favorable a aliskiren (intervalo de confianza al 95%: 0,50-0,94); valor de p para la interacción=0,0003. Se ha observado un aumento de la incidencia de hiperpotasemia (20,9% frente al 17,5%), insuficiencia renal/fallo renal (16,6% frente al 12,1%) e hipotensión (17,1% frente al 12,6%) en el grupo con aliskiren en comparación con placebo y fue mayor en pacientes con diabetes.

No se conoce aún si aliskiren tiene efectos sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular.

En la actualidad los datos de eficacia a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con aliskiren no están disponibles.

Electro fisiología cardíaca

No se han registrado efectos sobre el intervalo QT en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y comparador activo, utilizando electrocardiografía estándar y Holter.

Amlodipino

El componente amlodipino de Rasilamlo inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos.

Los procesos de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

Amlodipino ha demostrado efectos clínicos beneficiosos en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad de la arteria coronaria documentada angiográficamente.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.

Uso en pacientes con hipertensión

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de mortalidad-morbilidad denominado *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* para comparar nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (antagonistas de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona a dosis de 12,5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizaron un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o ictus previo (>6 meses antes del reclutamiento) u otra enfermedad cardiovasculares arterosclerótica documentada (tasa global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), lipoproteínas de alta densidad - colesterol <35 mg/dl o <0,906 nmol/l (11,6%) o hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada mediante un electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), hábito tabáquico (21,9%).

La variable primaria fue una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en la variable primaria entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: tasa de riesgo (TR) 0,98 IC del 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardiaca (componente de un compuesto combinado de la variable cardiovascular) fue significativamente mayor en el grupo con amlodipino en comparación con el grupo con clortalidona (10,2% vs 7,7%, TR 1,38, IC del 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona TR 0,96 IC del 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Rasilamlo en los diferentes grupos de la población pediátrica en hipertensión esencial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Aliskiren

Absorción

Tras la absorción oral, las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren se alcanzan después de 1-3 horas. La biodisponibilidad absoluta de aliskiren es aproximadamente del 2-3%. Las comidas con un alto contenido en grasa reducen la C_{max} en un 85% y el AUC en un 70%. En estado estacionario las comidas con un bajo contenido en grasas reducen la C_{max} en un 76% y el AUC_{0-1au} en un 67% en los pacientes hipertensos. Tras la administración de una dosis única diaria, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5-7 días; dichas concentraciones son aproximadamente el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

Transportadores

En estudios preclínicos se ha observado que el MDR1/Mdr1a/1b (gpP) es el mayor sistema de eflujo relacionado con la absorción intestinal y la excreción biliar de aliskiren.

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución medio en el estado estacionario es de aproximadamente 135 litros, lo que indica que aliskiren se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. La unión de aliskiren a las proteínas plasmáticas es moderada (47-51%) e independiente de la concentración.

Biotransformación y eliminación

La semivida de eliminación es de aproximadamente 40 horas (rango 34-41 horas). Aliskiren se elimina principalmente inalterado con las heces (78%). Se metaboliza aproximadamente el 1,4% de la dosis oral total. El enzima responsable de este metabolismo es el CYP3A4. Aproximadamente el 0,6% de la dosis se recupera en orina tras la administración oral. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático medio es de aproximadamente 9 l/h.

Linealidad

La exposición a aliskiren aumentó más que proporcionalmente respecto al incremento en la dosis. Tras la administración de una dosis única en el intervalo de dosis de 75 a 600 mg, la administración subsiguiente de una dosis doble dio como resultado un incremento de ~2,3 y 2,6 veces en el AUC y la C_{max} , respectivamente. La no-linealidad puede ser más pronunciada en el estado estacionario. No se han identificado los mecanismos responsables de la desviación de la linealidad. Un posible mecanismo es la saturación de los transportadores en el lugar de la absorción o en la vía del aclaramiento hepatobiliar.

Población pediátrica

En un estudio farmacocinético de tratamiento con aliskiren en 39 pacientes pediátricos hipertensos entre 6 a 17 años de edad a los que se administraron dosis diarias de 2 mg/kg o 6 mg/kg de aliskiren en forma de gránulos (3,125 mg/comprimido), los parámetros farmacocinéticos fueron similares a los de los adultos. Los resultados de este estudio no sugirieron que la edad, peso corporal o sexo tengan un efecto significativo en la exposición sistémica a aliskiren (ver sección 4.2).

Los resultados de un estudio *in vitro* sobre MDR1 en tejido humano sugirieron un patrón de maduración del transportador MDR1 (gpP) dependiente de la edad y del tejido. Se observó una alta variabilidad inter individual en los niveles de expresión del ARNm (hasta 600 veces). La expresión del ARNm MDR1 hepático fue menor de forma estadísticamente significativa en muestras de fetos, neonatos y lactantes hasta los 23 meses de edad.

No se puede determinar la edad a la que el sistema de transporte está maduro. Hay un potencial de sobreexposición a aliskiren en niños con un sistema MDR1 (gpP) inmaduro (ver “Transportadores” más arriba y las secciones 4.2, 4.4 y 5.3).

Amlodipino

Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha estimado entre el 64% y el 80%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios *in vitro* con amlodipino han mostrado que aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación

Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos, con un 10% de fármaco inalterado y un 60% de metabolitos excretados en la orina.

La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días.

Linealidad

Amlodipino presenta una farmacocinética lineal entre el rango terapéutico de dosis de 5 mg y 10 mg.

Aliskiren/amlodipino

Tras la administración oral de Rasilamlo, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima mediana es de 3 horas para aliskiren y 8 horas para amlodipino. La velocidad y grado de absorción de Rasilamlo son similares en ayunas a los de aliskiren y amlodipino cuando se administran como monoterapias individuales. Con Rasilamlo no se ha realizado ningún estudio de bioequivalencia tras la administración de una comida ligera.

Los resultados de un ensayo sobre el efecto de los alimentos utilizando una comida estándar con un alto contenido en grasas con un comprimido de 300 mg/10 mg de la combinación a dosis fija mostraron que los alimentos reducen la velocidad y grado de absorción de aliskiren en el comprimido de combinación a dosis fija con una magnitud similar de los efectos como en la monoterapia con aliskiren. Al igual que con la formulación de la monoterapia, los alimentos no tienen efecto sobre la farmacocinética de amlodipino en el comprimido de la combinación a dosis fijas.

Características en pacientes

Aliskiren

Aliskiren es un tratamiento antihipertensivo eficaz que se administra una vez al día en pacientes adultos, independientemente del sexo, edad, índice de masa corporal y origen étnico.

El AUC es un 50% más elevado en pacientes de edad avanzada (>65 años) que en pacientes jóvenes. El sexo, peso y origen étnico no tienen influencia clínicamente relevante sobre la farmacocinética de aliskiren.

Se evaluó la farmacocinética de aliskiren en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. La C_{max} y el AUC relativos de aliskiren en individuos con insuficiencia renal oscilaron entre 0,8 y 2 veces los valores en el estado estacionario en individuos sanos tras la administración de dosis únicas. Sin embargo, la variabilidad observada no se correlaciona con la gravedad de la insuficiencia renal. No se requiere un ajuste de la dosis inicial de aliskiren en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). Aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²).

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que recibían hemodiálisis. La administración de una dosis única de 300 mg de aliskiren se asoció a cambios muy pequeños en la farmacocinética de aliskiren (cambio en la C_{max} de menos de 1,2 veces; aumento del AUC de hasta 1,6 veces) en comparación con individuos sanos como control. El periodo de hemodiálisis no alteró de forma significativa la farmacocinética de aliskiren en pacientes con ESRD. Por ello, si se considera necesaria la administración de aliskiren en pacientes con ESRD que reciben hemodiálisis, en estos pacientes no está justificado ningún ajuste de la dosis. Sin embargo, el uso de aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

La farmacocinética de aliskiren no se vio afectada significativamente en pacientes con enfermedad hepática leve a grave. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis inicial de aliskiren en pacientes con insuficiencia hepática leve a grave.

Amlodipino

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los sujetos jóvenes y de edad avanzada. El aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el AUC y en la semivida de eliminación en pacientes de edad avanzada. En este ensayo, los aumentos en el AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como se esperaba para el grupo de edad de los pacientes (ver sección 4.4).

Se ha realizado un estudio farmacocinético poblacional en 74 niños hipertensos con edades entre 1 a 17 años (con 34 pacientes de 6 a 12 años de edad y 28 pacientes de 13 a 17 años de edad) que recibieron amlodipino a dosis entre 1,25 y 20 mg administradas una o dos veces al día. En niños de 6 a 12 años y en adolescentes de 13-17 años el aclaramiento oral típico (CL/F) fue 22,5 y 27,4 l/h, respectivamente, en el sexo masculino y 16,4 y 21,3 l/h, respectivamente, en el sexo femenino. Se observó una gran variabilidad de exposición entre los individuos. Los datos notificados en niños menores de 6 años son limitados.

La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con insuficiencia hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento del AUC de aproximadamente un 40-60%. Por ello debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aliskiren

El potencial carcinógeno se evaluó en un estudio de 2 años en ratas y en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos. No se observó potencial carcinógeno. Se registraron un caso de adenoma de colon y otro de adenocarcinoma de ciego en ratas a dosis de 1.500 mg/kg/día, pero no fueron estadísticamente significativos. Aunque aliskiren tiene potencial irritativo conocido, los márgenes de seguridad en humanos se consideraron apropiados, obtenidos durante un ensayo en voluntarios sanos con la dosis de 300 mg, estableciéndose un margen de 9 a 11 veces en base a concentraciones fecales, o de 6 veces en base a las concentraciones en mucosa, en comparación con 250 mg/kg/día en el estudio de carcinogénesis en ratas.

Aliskiren no mostró potencial mutagénico en los estudios de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo*. Entre los estudios realizados se incluyeron estudios *in vitro* en células bacterianas y de mamíferos y estudios *in vivo* en ratas.

Los estudios de toxicidad reproductiva con aliskiren no revelaron evidencias de toxicidad embriofetal o teratogenicidad con dosis de hasta 600 mg/kg/día en ratas o 100 mg/kg/día en conejos. En ratas no se observó afectación de la fertilidad, ni del desarrollo prenatal y postnatal con dosis de hasta 250 mg/kg/día. Las dosis administradas a ratas y conejos dieron lugar a exposiciones sistémicas de 1 a 4 y 5 veces superiores, respectivamente, a la dosis máxima recomendada en humanos (300 mg).

Los estudios farmacológicos de seguridad no revelaron ningún efecto adverso sobre la función nerviosa central, respiratoria o cardiovascular. Los hallazgos durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales fueron consistentes con el potencial irritativo local conocido o los efectos farmacológicos esperados de aliskiren.

Estudios en animales jóvenes

Se realizó un estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratas jóvenes a los 8 días post-parto durante 4 semanas con aliskiren administrado a dosis de 30, 100 o 300 mg/kg/día. Se observó una alta mortalidad aguda (en horas) y una grave morbilidad a dosis de 100 y 300 mg/kg/día (2,3 y 6,8 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) sobre la base de mg/m² considerando un paciente adulto de 60 kg) sin causa de muerte establecida y ocurriendo sin signos o síntomas prodrómicos. El cociente entre una dosis letal de 100 mg/kg/día y el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) de 30 mg/kg/día es inesperadamente bajo.

Se realizó otro estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratas jóvenes a los 14 días post-parto durante 8 semanas con aliskiren administrado a dosis de 30, 100 o 300 mg/kg/día. Se observó una mortalidad tardía con 300 mg/kg/día (8,5 veces la MRHD sobre la base de mg/m² considerando un paciente adulto de 60 kg) sin causa de muerte establecida.

En las ratas jóvenes que sobrevivieron no se observaron efectos sobre el comportamiento o desarrollo reproductivo.

La exposición plasmática de aliskiren (AUC) con dosis de 100 mg/kg/día fue casi 4 veces mayor en ratas de 8 días de edad que en ratas de 14 días de edad. La exposición plasmática de aliskiren en ratas de 14 días fue entre 85 y 387 veces mayor que en ratas adultas de 64 días de edad.

Se realizó un estudio de dosis única en ratas jóvenes de edades 14, 21, 24, 28, 31 o 36 días post-parto. No se observó mortalidad o toxicidad significativa. La exposición plasmática fue de aproximadamente 100 veces mayor en ratas de 14 días y 3 veces mayor en ratas de 21 días en comparación con ratas adultas.

Se realizó un estudio mecanicístico para investigar la relación entre la edad, la exposición a aliskiren y MDR1 y la maduración de la expresión OATP2 en ratas. Los resultados mostraron que los cambios en el desarrollo de la exposición a aliskiren se correlacionaron con la ontogenia de la maduración del transportador en el yeyuno, hígado, riñón y cerebro.

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en ratas con edades entre 8 y 28 días tras la administración intravenosa de 3 mg/kg de aliskiren. El aclaramiento de aliskiren aumentó de forma dependiente de la edad. El aclaramiento en ratas de 8 o 14 días de edad fue similar, pero en estas edades el aclaramiento fue solo de un 23% del aclaramiento en ratas de 21 días de edad y un 16% del aclaramiento en ratas de 28 días de edad.

Estos estudios indican que una exposición excesiva a aliskiren (>400 veces mayor en ratas de 8 días de edad en comparación con ratas adultas) y una alta toxicidad aguda en ratas jóvenes están causadas por un MDR1 inmaduro, que sugiere que en los pacientes pediátricos con un MDR1 inmaduro hay un potencial de sobreexposición a aliskiren (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Amlodipino

Los datos de seguridad de amlodipino tanto clínicos como preclínicos están bien establecidos.

Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m²). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de espermatozoides y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m²) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Rasilamlo

Los estudios preclínicos de seguridad han demostrado que la combinación de aliskiren y amlodipino fue bien tolerada en ratas. Los hallazgos de los estudios de toxicidad por vía oral de 2 y 13 semanas en ratas fueron consistentes con los obtenidos con aliskiren y amlodipino administrados en monoterapia. No hubo toxicidad nueva o aumento de la gravedad de la toxicidad asociada con alguno de los componentes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Povidona
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blisters PVC/PCTFE – Alu:
18 meses

Blisters PA/Alu/PVC – Alu:
18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters calendario de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
Envase individual con 14, 28, 56, 98 comprimidos
Envases múltiples con 280 comprimidos (20 cajas de 14)

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
Envase individual con 30, 90 comprimidos
Envase unidosis (blíster unidosis perforado) con 56x1 comprimido
Envase múltiple unidosis (blíster unidosis perforado) con 98x1 comprimido (2 envases de 49x1)

Blisters calendario de PA/Alu/PVC – Alu:
Envase individual con 14, 28, 56 comprimidos
Envases múltiples con 98 comprimidos (2 envases de 49) y 280 comprimidos (20 envases de 14)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases o dosis.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/029-042

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización 14/abril/2011
Fecha de la última renovación

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 10 mg de amlodipino (como besilato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido ovalado, convexo, de color amarillo-marrón, con los bordes biselados, marcado con «T12» en una cara y «NVR» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rasilamlo está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con aliskiren o amlodipino en monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Rasilamlo es un comprimido al día.

El efecto antihipertensivo se manifiesta en 1 semana y el efecto es casi máximo a las 4 semanas. Si la presión arterial permanece sin controlar tras 4 a 6 semanas de tratamiento, la dosis puede ajustarse hasta un máximo de 300 mg de aliskiren/10 mg de amlodipino. La dosis debe individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

Rasilamlo puede administrarse junto con otros medicamentos antihipertensivos excepto en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular (TFG) <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Posología en pacientes que no están adecuadamente controlados con aliskiren o amlodipino en monoterapia

Rasilamlo 300 mg/10 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con 300 mg de aliskiren en monoterapia o 10 mg de amlodipino en monoterapia o Rasilamlo 150 mg/10 mg o Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Un paciente que experimente reacciones adversas a cualquier componente por separado que estén limitadas por la dosis puede cambiarse a la presentación de Rasilamlo que contenga una dosis inferior del componente para alcanzar reducciones similares de la presión arterial.

Antes de cambiar a la combinación a dosis fija puede ser recomendable ajustar la dosis individual de cada uno de los dos componentes. Cuando sea clínicamente apropiado y de acuerdo con la posología antes mencionada, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFG 89-60 ml/min/1,73 m² y 59-30 ml/min/1,73 m², respectivamente, ver secciones 4.4 y 5.2). Rasilamlo no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática

No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en insuficiencia hepática grave; por ello, debe tenerse precaución cuando se administra Rasilamlo a pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)

Se dispone de experiencia limitada con Rasilamlo, en particular en pacientes de 75 años de edad o mayores. Por ello, debe tenerse precaución especial en estos pacientes. La dosis de inicio recomendada de aliskiren en pacientes de edad avanzada es 150 mg. Al aumentar la dosis hasta 300 mg no se observa una reducción adicional de la presión arterial clínicamente significativa en la mayoría de pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rasilamlo en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Rasilamlo está contraindicado en niños recién nacidos hasta menos de 2 años de edad y por razones de seguridad no se debe administrar a niños desde los 2 años hasta menos de 6 años de edad debido a una potencial sobreexposición a aliskiren (ver secciones 4.3, 4.4, 5.2, y 5.3).

Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua. Rasilamlo debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Debe evitarse la ingesta concomitante con zumo de fruta y/o bebidas que contienen extractos de plantas (incluyendo infusiones) (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a otros derivados de la dihidropiridina.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la glicoproteína P (gpP), y otros inhibidores potentes de la gpP (p.ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de Rasilamlo con un IECA o un ARA II está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej. estenosis de la aorta de grado severo).
- Insuficiencia cardíaca con inestabilidad hemodinámica tras un infarto agudo de miocardio.
- Niños recién nacidos hasta menos de 2 años de edad (ver secciones 4.2 y 5.3).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

En el caso de diarrea grave y persistente, debe interrumpirse el tratamiento con Rasilamlo (ver sección 4.8).

Como con cualquier medicamento antihipertensivo, la reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede dar lugar a un infarto de miocardio o a un ictus.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Se ha notificado hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente al combinar medicamentos que afectan a este sistema (ver sección 5.1). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante la combinación de aliskiren con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA II). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Insuficiencia cardíaca

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.

Para aliskiren no se dispone de datos de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca (ver sección 5.1).

Aliskiren debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con furosemida o torasemida (ver sección 4.5).

Riesgo de hipotensión sintomática

Puede aparecer hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con Rasilamlo en los siguientes casos:

- Pacientes con depleción marcada de volumen o pacientes con depleción de sodio (p.ej. aquellos recibiendo altas dosis de diuréticos) o
- Uso combinado de aliskiren con otros agentes que actúan sobre el SRAA.

La depleción de volumen o de sodio debe corregirse antes de administrar Rasilamlo, o se debe iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica. En pacientes con hipertensión no complicada tratados con Rasilamlo en ensayos clínicos controlados a corto plazo, la incidencia de hipotensión fue baja (0,2%).

Insuficiencia renal

En los ensayos clínicos, aliskiren no se ha estudiado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (creatinina sérica ≥ 150 micromol/l o 1,70 mg/dl en mujeres y ≥ 177 micromol/l o 2,00 mg/dl en hombres y/o una TFG estimada < 30 ml/min/1,73 m²), antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular. Rasilamlo no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²).

Como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, debe tenerse precaución cuando se administra Rasilamlo en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática, diabetes mellitus o enfermedad renal. Se ha notificado insuficiencia renal aguda, reversible tras interrumpir el tratamiento, en pacientes de riesgo que recibieron aliskiren durante la experiencia post-comercialización. En el caso que aparezca algún signo de insuficiencia renal debe interrumpirse inmediatamente la administración de aliskiren.

Durante la experiencia post-comercialización con aliskiren se han observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden exacerbarse con el uso concomitante de otros agentes que actúan sobre el SRAA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea.

Insuficiencia hepática

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. Debe tenerse precaución cuando se administra Rasilamlo a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 5.2).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Estenosis de la arteria renal

No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados sobre el uso de Rasilamlo en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con riñón único. Sin embargo, como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal, incluyendo fallo renal agudo, cuando estos pacientes con estenosis de la arteria renal son tratados con aliskiren. Por tanto, se tendrá precaución con estos pacientes. Si se produce insuficiencia renal, debe interrumpirse el tratamiento.

Reacciones anafilácticas y angioedema

Se han observado reacciones anafilácticas durante el tratamiento con aliskiren en la experiencia post-comercialización (ver sección 4.8). Como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de un angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) en pacientes tratados con aliskiren.

Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos siguieron al uso de otros medicamentos que pueden causar angioedema, incluyendo antagonistas del SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina) (ver sección 4.8).

En la experiencia post-comercialización se ha notificado angioedema o reacciones similares a angioedema al administrar concomitantemente aliskiren con IECAs y/o ARA II (ver sección 4.8).

Es necesaria una especial precaución en pacientes con predisposición a una hipersensibilidad.

Los pacientes con antecedentes de angioedema pueden presentar un aumento del riesgo de sufrir un angioedema durante el tratamiento con aliskiren (ver secciones 4.3 y 4.8). Por ello se recomienda precaución cuando se prescriba aliskiren a pacientes con antecedentes de angioedema y dichos pacientes se monitorizarán estrechamente durante el tratamiento (ver sección 4.8), especialmente al inicio del tratamiento.

Si aparecen reacciones anafilácticas o angioedema, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con Rasilamlo e instaurar una monitorización y tratamiento adecuados hasta obtener la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. Se debe informar a los pacientes que deben notificar al médico cualquier signo sugestivo de reacciones anafilácticas, en particular dificultad al respirar o tragar, hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios o lengua. Cuando haya una afectación de la lengua, glotis o laringe debe administrarse adrenalina. Además, deben proporcionarse las medidas oportunas para mantener la permeabilidad de las vías aéreas del paciente.

Población pediátrica

Aliskiren es un sustrato de la glicoproteína P (gpP), y hay un potencial de sobreexposición a aliskiren en niños con un sistema de transporte de fármacos gpP inmaduro. No se puede determinar la edad a la que el sistema de transporte está maduro (ver secciones 5.2 y 5.3). Por ello, Rasilamlo está contraindicado en niños recién nacidos hasta menos de 2 años de edad y no debe utilizarse en niños desde los 2 años hasta menos de 6 años de edad.

Hay datos de seguridad limitados disponibles de un estudio farmacocinético del tratamiento con aliskiren en 39 niños hipertensos de 6 años hasta menos de 18 años de edad (ver secciones 4.8 y 5.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información sobre las interacciones de Rasilamlo

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos con Rasilamlo. Por lo tanto, en esta sección se proporciona información sobre interacciones con otros medicamentos que se han observado con los principios activos individuales.

La administración concomitante de aliskiren y amlodipino no causa cambios significativos en la exposición farmacocinética en estado estacionario (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) de cada componente en voluntarios sanos.

Información sobre las interacciones de aliskiren

- *Inhibidores potentes de la gpP*

Un ensayo de interacción de fármacos a dosis única en voluntarios sanos, mostró que ciclosporina (200 y 600 mg) aumenta la C_{max} de 75 mg de aliskiren 2,5 veces, aproximadamente, y el AUC 5 veces, aproximadamente. El aumento puede ser mayor con dosis más altas de aliskiren. En sujetos sanos, itraconazol (100 mg) aumentó el AUC y C_{max} de aliskiren (150 mg) 6,5 veces y 5,8 veces, respectivamente. Por ello, está contraindicado el uso concomitante de aliskiren e inhibidores potentes de la gpP (ver sección 4.3).

No recomendado (ver sección 4.2)

- *Zumo de fruta y bebidas que contienen extractos de plantas*

La administración de zumo de fruta con aliskiren dio lugar a una disminución en el AUC y la C_{max} de aliskiren. La administración concomitante de zumo de pomelo con 150 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 61% en el AUC de aliskiren y la administración concomitante con 300 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 38% en el AUC de aliskiren. La administración concomitante de zumo de naranja o de manzana con 150 mg de aliskiren dio lugar, respectivamente, a una disminución del 62% y del 63% del AUC de aliskiren. Esta disminución probablemente se deba a una inhibición de la recaptación de aliskiren mediada por el polipéptido transportador de aniones orgánicos en el tracto intestinal por parte de los componentes del zumo de fruta. Por ello, debido al riesgo de un fallo terapéutico, el zumo de fruta no debe tomarse junto con Rasilamlo. No se ha investigado el efecto de las bebidas que contienen extractos de plantas (incluyendo infusiones) sobre la absorción de aliskiren. Sin embargo, los compuestos potencialmente inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos que median en la recaptación de aliskiren están ampliamente presentes en las frutas, vegetales, y otros muchos productos procedentes de plantas. Por ello las bebidas que contienen extractos de plantas, incluyendo infusiones, no deben tomarse junto con Rasilamlo.

Bloqueo dual del SRAA con aliskiren, ARA II o IECAs

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de IECAs, ARA II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, ictus, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Se requiere precaución con el uso concomitante

- Interacciones con la gpP

En estudios preclínicos se ha observado que el MDR1/Mdr1a/1b (gpP) es el mayor sistema de eflujo relacionado con la absorción intestinal y la excreción biliar de aliskiren (ver sección 5.2).

Rifampicina, un inductor de la gpP, en un ensayo clínico redujo la biodisponibilidad de aliskiren en aproximadamente un 50%. Otros inductores de la gpP (hierba de San Juan o Hipérico) podrían disminuir la biodisponibilidad de aliskiren. Si bien esto no ha sido investigado con respecto a aliskiren, es conocido que la gpP también controla la recaptación tisular de una variedad de sustratos y que los inhibidores de la gpP pueden aumentar los cocientes entre las concentraciones tisulares y plasmáticas. Por ello, los inhibidores de la gpP pueden aumentar más los niveles tisulares que los niveles plasmáticos. El potencial de interacciones farmacológicas en el lugar de unión a la gpP probablemente dependerá del grado de inhibición de este transportador.

- Inhibidores moderados de la gpP

La administración concomitante de ketoconazol (200 mg) o verapamilo (240 mg) con aliskiren (300 mg) provocó un aumento del 76% o 97%, respectivamente, del AUC de aliskiren. Es de esperar que el cambio en los niveles plasmáticos de aliskiren en presencia de ketoconazol o verapamilo esté dentro del rango que se alcanzaría si se doblara la dosis de aliskiren. En ensayos clínicos controlados se demostró que dosis de aliskiren de hasta 600 mg, lo que corresponde al doble de la dosis máxima recomendada en terapéutica, son bien toleradas. Estudios preclínicos indican que la administración concomitante de aliskiren y ketoconazol potencia la absorción gastrointestinal de aliskiren y disminuye su excreción biliar. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con ketoconazol, verapamilo u otros inhibidores moderados de la gpP (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

- Medicamentos que afectan a los niveles séricos de potasio

El uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio.

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren administrado de forma concomitante con AINEs puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por ello, se requiere precaución al combinar aliskiren con AINEs, especialmente en pacientes de edad avanzada.

- *Furosemida y torasemida*

La administración concomitante de aliskiren y furosemida no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de aliskiren pero redujo la exposición a furosemida en un 20-30% (no se ha investigado el efecto de aliskiren sobre furosemida administrada por vía intramuscular o intravenosa). Tras dosis múltiples de furosemida (60 mg/día) la administración concomitante con aliskiren (300 mg/día) en pacientes con insuficiencia cardiaca redujo la excreción urinaria de sodio y el volumen de orina durante las primeras 4 horas en un 31% y 24%, respectivamente, en comparación con furosemida sola. El peso medio de los pacientes tratados de forma concomitante con furosemida y 300 mg de aliskiren (84,6 kg) fue mayor que el peso de pacientes tratados con furosemida sola (83,4 kg). Con 150 mg/día de aliskiren se observaron cambios menores en la farmacocinética y eficacia de furosemida.

Los datos clínicos disponibles no indicaron que se usaran dosis más altas de torasemida tras la administración concomitante con aliskiren. Se conoce que la excreción renal de torasemida está mediada por transportadores de aniones orgánicos (OAT). Aliskiren se excreta mínimamente por vía renal y sólo un 0,6% de la dosis de aliskiren se recupera en orina tras la administración oral (ver sección 5.2). Sin embargo, dado que aliskiren ha demostrado ser un sustrato para el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1A2 (OATP1A2) (ver interacción con inhibidores del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)), aliskiren tiene el potencial de reducir la exposición a la torasemida plasmática mediante una interferencia con el proceso de absorción.

En pacientes tratados con aliskiren y furosemida o torasemida por vía oral, se recomienda por ello que se monitoricen los efectos de furosemida o torasemida cuando se inicia o se modifica el tratamiento con furosemida, o torasemida o aliskiren para evitar cambios en el volumen de fluido extracelular y posibles situaciones de hipervolemia (ver sección 4.4).

- *Warfarina*

No se han evaluado los efectos de aliskiren sobre la farmacocinética de warfarina.

- *Interacciones con los alimentos*

Se ha demostrado que las comidas (bajo o alto contenido en grasa) reducen la absorción de aliskiren de forma significativa (ver sección 4.2). Los datos clínicos disponibles no sugieren un efecto aditivo de diferentes tipos de alimentos y/o bebidas; sin embargo, el potencial sobre la disminución de la biodisponibilidad de aliskiren debido a este efecto aditivo no se ha estudiado y por ello no puede excluirse. Debe evitarse la administración concomitante de aliskiren con zumo de fruta o bebidas que contienen extractos de plantas, incluyendo infusiones.

Sin interacciones

- En ensayos clínicos de farmacocinética de aliskiren se han estudiado los siguientes compuestos: acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, isosorbida-5-mononitrato e hidroclorotiazida. No se han identificado interacciones.
- La administración concomitante de aliskiren con metformina (↓28%), amlodipino (↑29%) o cimetidina (↑19%) provocó un cambio entre el 20% y el 30% en la C_{max} o el AUC de aliskiren. Cuando se administró con atorvastatina, el AUC y la C_{max} en estado estacionario de aliskiren aumentaron en un 50%. La administración concomitante de aliskiren no tuvo un impacto significativo sobre la farmacocinética de atorvastatina, metformina o amlodipino. Por tanto, no es necesario un ajuste de dosis ni de aliskiren ni de estos medicamentos cuando se administran conjuntamente.
- La biodisponibilidad de digoxina y verapamilo puede reducirse ligeramente con aliskiren.

- *Interacciones con CYP450*

Aliskiren no inhibe los isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A). Aliskiren no induce el CYP3A4. Por tanto no cabe esperar que aliskiren afecte la exposición sistémica de sustancias que inhiban, induzcan o se metabolicen por estas enzimas. Aliskiren se metaboliza marginalmente por los enzimas del citocromo P450. Por ello, no se debe esperar interacciones debidas a la inhibición o inducción de los isoenzimas CYP450. Sin embargo, los inhibidores del CYP3A4 a menudo también afectan a la gpP. Por tanto, puede esperarse que el aumento de la exposición a aliskiren durante la administración concomitante con inhibidores del CYP3A4 también inhiba la gpP (ver otras referencias sobre la gpP en la sección 4.5).

- *Sustratos de la gpP o inhibidores débiles*

No se han observado interacciones importantes con atenolol, digoxina, amlodipino o cimetidina. Cuando se administró con atorvastatina (80 mg), el AUC de aliskiren (300 mg) en estado estacionario y la C_{max} aumentaron en un 50%. En experimentos con animales, se ha demostrado que la gpP es un factor determinante de la biodisponibilidad de aliskiren. Los inductores de la gpP (hierba de San Juan, rifampicina) pueden, por tanto, disminuir la biodisponibilidad de aliskiren.

- *Inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)*

Estudios preclínicos indican que aliskiren podría ser un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos. Por ello, existe un potencial de interacciones entre los inhibidores de los OATP y aliskiren cuando se administran de forma concomitante (ver interacción con el zumo de fruta).

Información sobre las interacciones de amlodipino

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Inhibidores CYP3A4*

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

- *Inductores CYP3A4*

No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan)) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipino. Se debe tener precaución cuando amlodipino se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4.

- *Zumo de pomelo*

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

- *Dantroleno (infusión)*

En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

- Los efectos reductores de amlodipino sobre la presión arterial aumentan los efectos reductores de otros medicamentos antihipertensivos sobre la presión arterial.

- La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

Sin interacción

- En ensayos clínicos de interacción, amlodipino no afectó a la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Los profesionales sanitarios que prescriban Rasilamlo deben asesorar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial durante el embarazo. Debe realizarse un cambio a un tratamiento antihipertensivo alternativo adecuado con antelación a la planificación de un embarazo ya que Rasilamlo no debe administrarse en mujeres que planeen quedarse embarazadas.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de aliskiren en mujeres embarazadas. Aliskiren no fue teratogénico en ratas o conejos (ver sección 5.3). Sin embargo, otras sustancias que actúan directamente sobre el SRAA se han asociado con graves malformaciones fetales y letalidad neonatal. Como cualquier medicamento que actúe directamente sobre el SRAA, aliskiren no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

No se ha establecido la seguridad de amlodipino en humanos durante el embarazo. Los estudios reproductivos en ratas no han mostrado toxicidad a excepción de un retraso en la fecha del alumbramiento y una prolongación de la duración del parto con dosis 50 veces mayores a las dosis recomendadas en humanos (ver sección 5.3). El uso durante el embarazo solo se recomienda cuando no existe una alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma conlleva un riesgo mayor para la madre y el feto.

Rasilamlo no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo. Rasilamlo está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

Si se detecta un embarazo durante el tratamiento, el tratamiento con Rasilamlo debe interrumpirse lo antes posible.

Lactancia

Se desconoce si aliskiren y/o amlodipino se excretan en la leche materna. Aliskiren se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia.

Dado que se dispone de información insuficiente/limitada sobre la excreción de aliskiren y amlodipino en la leche materna humana o en animales, no puede excluirse un riesgo en el recién nacido/lactante. Por ello, no se recomienda administrar Rasilamlo a mujeres que estén dando el pecho.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Rasilamlo tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre fertilidad con el uso de Rasilamlo.

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). La fertilidad de ratas no se estuvo afectada con dosis de hasta 250 mg/kg/día de aliskiren (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareo o somnolencia al tomar Rasilamlo.

La influencia de amlodipino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Si los pacientes que toman amlodipino presentan mareos, cefalea, fatiga o náuseas, la capacidad de respuesta puede verse afectada.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Rasilamlo que se muestra a continuación está basado en los estudios clínicos realizados con Rasilamlo y en el perfil de seguridad conocido para los componentes individuales aliskiren y amlodipino. La información de seguridad de Rasilamlo en pacientes de 75 años y mayores es limitada.

Las reacciones adversas más frecuentes de Rasilamlo son hipotensión y edema periférico. Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales de Rasilamlo (aliskiren y amlodipino) y que se han incluido en la tabla de reacciones adversas pueden ocurrir con Rasilamlo.

Tabla de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran por frecuencia, en orden decreciente de frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas observadas con Rasilamlo o con la monoterapia con uno o ambos de los dos componentes se incluyen en la siguiente tabla. Para a las reacciones adversas observadas en más de un componente de la combinación a dosis fija, en la siguiente tabla se incluye la frecuencia más alta.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Leucopenia ^{am} , trombocitopenia ^{am}
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Reacciones anafilácticas ^a , reacciones de hipersensibilidad ^a
Muy raras	Reacciones alérgicas ^{am}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raras	Hiper glucemia ^{am}
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Insomnio ^{am} , cambios de humor (incluyendo ansiedad) ^{am} , depresión ^{am}
Raras	Confusión ^{am}

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Somnolencia ^{am} , cefalea (especialmente al inicio del tratamiento) ^{am}
Poco frecuentes	Temblo ^{am} , disgeusia ^{am} , síncope ^{am} , hipoestesia ^{am} , parestesia ^{am}
Muy raras	Hipertonía ^{am} , neuropatía periférica ^{am}
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía) ^{am}
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Tinitus ^{am}
Frecuencia no conocida	Vértigo ^a
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Mareo ^{a,am} , palpitaciones ^{a,am} , edema periférico ^{c,a,am*}
Muy raras	Infarto de miocardio ^{am} , arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación atrial) ^{am}
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos ^{am} , hipotensión ^{c,a,am}
Muy raras	Vasculitis ^{am}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea ^{a, am} , rinitis ^{am} , tos ^{a,am}
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Diarrea ^a , dolor abdominal ^{am} , náuseas ^{a, am}
Poco frecuentes	Vómitos ^{a, am} , dispepsia ^{am} , alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento) ^{am} , sequedad de boca ^{am}
Muy raras	Pancreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hiperplasia gingival ^{am}
Trastornos hepato biliares	
Muy raras	Hepatitis ^{a,am} , ictericia ^{a,am} , elevación de las enzimas hepáticas (la mayoría concordantes con colestasis) ^{am}
Frecuencia no conocida	Trastorno hepático ^{a,**} , fallo hepático ^{a,***}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) que incluyen síndrome de Stevens Johnson ^a , necrolisis epidérmica tóxica (NET) ^a , reacciones en la mucosa bucal ^a , erupción ^{a,am} , prurito ^{a,am} , urticaria ^{a,am} , alopecia ^{am} , púrpura ^{am} , decoloración de la piel ^{am} , hiperhidrosis ^{am} , exantema ^{am}
Raras	Angioedema ^a , eritema ^a
Muy raras	Eritema multiforme ^{am} , dermatitis exfoliativa ^{am} , síndrome de Stevens-Johnson ^{am} , edema de Quincke ^{am} , fotosensibilidad ^{am}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia ^{a,am} , hinchazón de los tobillos ^{am}
Poco frecuentes	Mialgia ^{am} , espasmos musculares ^{am} , dolor de espalda ^{am}
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda ^a , deterioro de la función renal ^a , alteraciones de la micción ^{am} , nicturia ^{am} , aumento de la frecuencia urinaria ^{am}
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Impotencia ^{am} , ginecomastia ^{am}

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga ^{am}
Poco frecuentes	Dolor torácico ^{am} , astenia ^{am} , dolor ^{am} , malestar ^{am}
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Hiperpotasemia ^a
Poco frecuentes	Enzimas hepáticas aumentadas ^a , aumento de peso ^{am} , pérdida de peso ^{am}
Raras	Disminución de la hemoglobina ^a , disminución del hematocrito ^a , aumento de la creatinina en sangre ^a
Frecuencia no conocida	Hiponatremia ^a

^c Reacciones adversas observadas con Rasilamlo;

^a Reacciones adversas observadas con la monoterapia con aliskiren;

^{am} Reacciones adversas observadas con la monoterapia con amlodipino;

* El edema periférico es conocido como una reacción adversa dosis dependiente de amlodipino y también se ha notificado con el tratamiento con aliskiren en la experiencia post-comercialización. La reacción adversa notificada con más frecuencia en los ensayos clínicos de Rasilamlo fue edema periférico, que se observó con una frecuencia inferior o igual a la observada con las dosis correspondientes de amlodipino pero con una frecuencia mayor que con aliskiren;

** Casos aislados de trastorno hepático con síntomas clínicos y evidencia de laboratorio de disfunción hepática más marcada;

*** Incluyendo un caso de «fallo hepático fulminante» notificado en la experiencia post-comercialización, para el cual no se puede excluir una relación causal con aliskiren.

Información adicional sobre los componentes individuales

Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales pueden producirse con Rasilamlo a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Aliskiren

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema durante el tratamiento con aliskiren.

En ensayos clínicos controlados, raramente se notificaron casos de angioedema y reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con aliskiren, con una incidencia comparable a la registrada con el tratamiento con placebo o comparadores.

También se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) durante la experiencia post-comercialización. Algunos de estos pacientes tenían antecedentes de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema, que en algunos casos estuvieron asociados con la administración de otros medicamentos conocidos por causar angioedema, incluyendo antagonistas del SRAA (IECAs o ARA II).

En la experiencia post-comercialización se han notificado casos de angioedema o reacciones similares a angioedema al administrar concomitantemente aliskiren con IECAs y/o ARA II.

También se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas durante la experiencia post-comercialización (ver sección 4.4).

En el caso de cualquier signo que sugiera una reacción de hipersensibilidad/angioedema (en particular dificultades en la respiración o al tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua, mareos), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico (ver sección 4.4).

Se ha notificado artralgia durante la experiencia post-comercialización. En algunos casos esto ha ocurrido como parte de una reacción de hipersensibilidad.

En la experiencia post-comercialización, se ha notificado disfunción renal y casos de insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

Exploraciones complementarias

En ensayos clínicos controlados, la administración de aliskiren raramente se asoció con cambios clínicamente relevantes en los parámetros estándar de laboratorio. En ensayos clínicos en pacientes hipertensos, aliskiren no provocó efectos clínicamente importantes sobre el colesterol total, el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), los triglicéridos en ayunas, la glucosa en ayunas o el ácido úrico.

Hemoglobina y hematocrito: Se han observado pequeños descensos en los valores de hemoglobina y hematocrito (descensos medios de aproximadamente 0,05 mmol/l y 0,16 en el porcentaje de volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a una anemia. Este efecto también se observa con otros medicamentos que actúan sobre el SRAA, como los IECA y los ARA II.

Niveles séricos de potasio: Con aliskiren se ha observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden ser exacerbados por el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el SRAA o por los AINEs. De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea.

Población pediátrica: En base a la cantidad limitada de datos de seguridad disponibles a partir de un estudio farmacocinético de tratamiento con aliskiren en 39 niños hipertensos de 6-17 años de edad, se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sean similares a lo observado en adultos hipertensos. En cuanto a otros bloqueantes del SRAA, la cefalea es un acontecimiento adverso común en niños tratados con aliskiren.

Amlodipino

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

No hay experiencia de sobredosis con Rasilamlo. La manifestación más probable de una sobredosis con Rasilamlo sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren y amlodipino.

Con aliskiren, la manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren.

Con amlodipino, los datos disponibles sugieren que una sobredosis grave puede dar lugar a una excesiva vasodilatación periférica y una posible taquicardia refleja. Con amlodipino se ha notificado hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.

Tratamiento

Si se produce hipotensión sintomática con Rasilamlo, se debe iniciar un tratamiento de soporte.

La hipotensión clínicamente significativa debido a una sobredosis de amlodipino requiere soporte cardiovascular incluyendo una monitorización frecuente de la función respiratoria y cardiaca, elevación de las extremidades y atención al volumen de fluido circulante y la producción de orina.

Un vasoconstrictor puede ser de ayuda para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre y cuando su uso no esté contraindicado. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

En algunos casos puede ser beneficioso un lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos hasta 2 horas después de la ingestión de 10 mg de amlodipino ha mostrado disminuir la absorción de amlodipino.

Dado que amlodipino se une de forma elevada a las proteínas del plasma, es poco probable que una diálisis sea beneficiosa.

En un ensayo realizado en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD) que recibían hemodiálisis, el aclaramiento de aliskiren por diálisis fue bajo (<2% del aclaramiento oral). Por ello la diálisis no es adecuada para tratar una sobreexposición a aliskiren.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; inhibidores de la renina, código ATC: C09XA53

Rasilamlo combina dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina y amlodipino al grupo de los antagonistas de los canales del calcio.

Rasilamlo

La administración del tratamiento combinado con aliskiren y amlodipino surge de las acciones de estos dos medicamentos en sistemas diferentes pero complementarios que regulan la presión arterial. Los antagonistas de los canales del calcio actúan para prevenir el influjo de calcio en las células del músculo liso vascular, de ese modo previene la contracción de las células del músculo liso y la vasoconstricción. Los inhibidores de la renina suprimen la actividad enzimática de la renina, de ese modo inhiben la formación de angiotensina II, la principal molécula efectora del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La angiotensina II causa vasoconstricción y reabsorción de agua y sodio. De este modo, amlodipino inhibe directamente la vasoconstricción y reduce la resistencia vascular, mientras que aliskiren al controlar la producción de angiotensina II, puede también inhibir la vasoconstricción pero adicionalmente mover el balance entre sodio y agua hacia los niveles necesarios para las condiciones de normotensión. La acción combinada de aliskiren y amlodipino en estos dos factores que regulan la presión arterial central (vasoconstricción y efectos hipertensivos mediados por el SRAA) da lugar a efectos antihipertensivos más efectivos que los observados con la monoterapia.

Rasilamlo se estudió en algunos ensayos clínicos a largo plazo controlados con placebo y tratamiento activo que incluyeron un total de 5.570 pacientes hipertensos con hipertensión de leve a moderada (presión arterial diastólica entre 90 mmHg y 109 mmHg).

En pacientes hipertensos no controlados por los componentes en monoterapia, la administración una vez al día de Rasilamlo proporcionó reducciones clínicamente significativas dosis dependientes tanto en la presión arterial sistólica como diastólica.

Cuando se administra a los pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con aliskiren o amlodipino, Rasilamlo da lugar a mayores reducciones de la presión arterial tras una semana de tratamiento que los componentes en monoterapia y el efecto casi máximo se alcanza tras cuatro semanas de tratamiento.

En un ensayo clínico en 820 pacientes aleatorizados que no respondieron adecuadamente al tratamiento con 300 mg de aliskiren, la combinación de 300 mg/10 mg de aliskiren/amlodipino produjo reducciones de la presión arterial sistólica/diastólica media de 18,0/13,1 mmHg que fueron mayores y estadísticamente significativas que la monoterapia con 300 mg de aliskiren. La combinación a una dosis de 300 mg/5 mg también mostró una reducción de la presión arterial mayor y estadísticamente significativa que la monoterapia con 300 mg de aliskiren. En un subgrupo de 584 pacientes, la combinación de aliskiren/amlodipino produjo reducciones adicionales de la presión arterial media sistólica/diastólica de 7,9/4,8 mmHg y 11,7/7,7 mmHg para las dosis de 300/5 mg y 300/10 mg respectivamente en comparación con 300 mg de aliskiren (el subgrupo está formado por pacientes sin lecturas aberrantes, definido por una diferencia en la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 10 mmHg en la basal o punto final).

En un ensayo clínico en 847 pacientes aleatorizados que no respondieron adecuadamente al tratamiento con 10 mg de amlodipino, la combinación de 150 mg/10 mg y 300 mg/10 mg de aliskiren/amlodipino produjo reducciones de la presión arterial media sistólica/diastólica de 11,0/9,0 mmHg y 14,4/11,0 mmHg respectivamente, que fueron estadísticamente mayores que la monoterapia con 10 mg de amlodipino. En un subgrupo de 549 pacientes, la combinación de aliskiren/amlodipino produjo reducciones adicionales de la presión arterial media sistólica/diastólica de 4,0/2,2 mmHg y 7,6/4,7 mmHg para las dosis de 150/10 mg y 300/10 mg respectivamente en comparación con 10 mg de amlodipino (el subgrupo está formado por pacientes sin lecturas aberrantes, definido por una diferencia en la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 10 mmHg en la basal o punto final).

En un ensayo clínico en 545 pacientes aleatorizados que no respondieron adecuadamente a 5 mg de amlodipino, la combinación de 150 mg de aliskiren/5 mg de amlodipino produjo a una mayor reducción de la presión arterial que en los pacientes que continuaron con 5 mg de amlodipino.

En un ensayo clínico de 8 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupo factorial paralelo, en 1,688 pacientes con hipertensión leve a moderada, el tratamiento con Rasilamlo a dosis de 150 mg/5 mg a 300 mg/10 mg produjo reducciones de la presión arterial media dosis dependientes clínicamente significativas (sistólica/diastólica) que oscilaron entre 20,6/14,0 mmHg y 23,9/16,5 mmHg, respectivamente, en comparación a 15,4/10,2 mmHg para 300 mg de aliskiren, 21,0/13,8 mmHg para 10 mg de amlodipino y 6,8/5,4 mmHg con placebo en una población de pacientes con una presión arterial media basal de 157,3/99,7 mmHg. Éstas fueron estadísticamente significativas en comparación con placebo y aliskiren para todas las dosis. Las reducciones de la presión arterial con la combinación se mantuvieron durante todo del intervalo de administración de 24 horas. En un subgrupo de 1.069 pacientes, Rasilamlo produjo reducciones de la presión arterial media (sistólica/diastólica) que oscilaron entre 20,6/13,6 mmHg y 24,2/17,3 mmHg (el subgrupo está formado por pacientes sin lecturas aberrantes, definido por una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 10 mmHg en la basal o punto final).

La seguridad de Rasilamlo se ha evaluado en estudios de hasta un año de duración.

Actualmente no se conocen los efectos de Rasilamlo sobre la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular, la morbilidad cardiovascular y el daño en órganos diana.

Rasilamlo ha sido administrado en más de 2.800 pacientes en ensayos clínicos finalizados que incluyeron 372 pacientes durante uno o más años. El tratamiento con Rasilamlo a dosis de hasta 300 mg/10 mg tuvo una incidencia global de eventos adversos similar a la de las monoterapias con los componentes. La incidencia de efectos adversos no estuvo asociada con el género, edad, índice de masa corporal, raza o etnia. No hubo reacciones adversas nuevas que ocurrieran específicamente con Rasilamlo además de las que se sabe que están asociadas a las monoterapias individuales. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 1.688 pacientes con hipertensión leve a moderada, la interrupción del tratamiento debida a eventos adversos clínicos ocurrió en un 1,7% de los pacientes tratados con Rasilamlo frente al 1,5% de los pacientes a los que se administró placebo.

Aliskiren

Aliskiren es un inhibidor directo, selectivo y potente de la renina humana, de naturaleza no peptídica y activo por vía oral.

Mediante la inhibición del enzima renina, aliskiren inhibe el SRAA en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo, por consiguiente, los niveles de angiotensina I y angiotensina II. A diferencia de otros medicamentos inhibidores del SRAA (IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)) que causan un aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática (ARP), el tratamiento con aliskiren disminuye la ARP en pacientes hipertensos en aproximadamente un 50-80%. Se observaron reducciones similares con aliskiren en combinación con otros medicamentos antihipertensivos. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre ARP.

Hipertensión

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de aliskiren a dosis de 150 mg y 300 mg produjo una reducción dosis-dependiente en la presión arterial sistólica y diastólica, que se mantenía durante todo el intervalo de administración de 24 horas (manteniendo el beneficio hasta la mañana siguiente) con un índice T/P medio (peak to trough ratio) para la respuesta diastólica de hasta el 98% para la dosis de 300 mg. Tras 2 semanas de tratamiento se alcanzó el 85-90% del máximo efecto hipotensor. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento de larga duración y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal y origen étnico. Aliskiren se ha estudiado en 1.864 pacientes de 65 años o mayores y en 426 pacientes de 75 años o mayores.

Los ensayos clínicos de aliskiren en monoterapia han mostrado un efecto hipotensor comparable al de otras clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo los IECA y los ARA II. Comparado con un diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), 300 mg de aliskiren disminuyeron la presión sistólica/diastólica en 17,0/12,3 mmHg, en comparación con una disminución de 14,4/10,5 mmHg con 25 mg de HCTZ tras 12 semanas de tratamiento.

Se han realizado ensayos clínicos de las combinaciones terapéuticas de aliskiren con el diurético hidroclorotiazida y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron bien toleradas. Aliskiren indujo un efecto hipotensor aditivo cuando se combinó con hidroclorotiazida.

La eficacia y seguridad del tratamiento basado en aliskiren se compararon con el tratamiento basado en ramipril en un ensayo clínico de no inferioridad de 9 meses en 901 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) con hipertensión esencial sistólica. Aliskiren a dosis de 150 mg o 300 mg al día o ramipril a dosis de 5 mg o 10 mg al día fueron administrados durante 36 semanas con la adición opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) en la semana 12, y amlodipino (5 mg o 10 mg) en la semana 22. Durante el periodo de 12 semanas, la monoterapia con aliskiren disminuyó la presión arterial sistólica/diastólica en 14,0/5,1 mmHg, en comparación con 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coherente con la no inferioridad de aliskiren respecto a ramipril en las dosis seleccionadas, y las diferencias en la presión arterial sistólica y diastólica fueron estadísticamente significativas. La tolerabilidad fue comparable en los dos brazos de tratamiento, sin embargo en el régimen con ramipril se notificó tos más a menudo que en el régimen con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mientras que la diarrea fue más frecuente en el régimen con aliskiren que en el régimen con ramipril (6,6% vs. 5,0%).

En un ensayo clínico de 8 semanas en 754 pacientes hipertensos de edad avanzada (≥ 65 años) y de edad muy avanzada (30% ≥ 75 años) aliskiren a dosis de 75 mg, 150 mg y 300 mg produjo una reducción superior estadísticamente significativa en la presión arterial (sistólica y diastólica) cuando se comparó con placebo. No se detectó un efecto reductor adicional sobre la presión arterial con 300 mg de aliskiren en comparación con 150 mg de aliskiren. Las tres dosis fueron bien toleradas en pacientes de edad avanzada y en pacientes de edad muy avanzada.

No se han registrado casos de hipotensión tras la primera dosis ni tampoco efectos sobre la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados en ensayos clínicos controlados. Se ha observado poco frecuentemente un efecto hipotensor excesivo (0,1%) en pacientes con hipertensión no complicada tratados con aliskiren en monoterapia. La hipotensión también fue poco frecuente ($< 1\%$) durante el tratamiento de combinación con otros medicamentos antihipertensivos. Tras la interrupción del tratamiento, las cifras de presión arterial revirtieron gradualmente al valor inicial al cabo de varias semanas, sin evidencia de efecto rebote en la presión arterial ni en la ARP.

En un ensayo clínico de 36 semanas que involucró a 820 pacientes con disfunción ventricular izquierda isquémica, no se detectaron cambios en el remodelado ventricular evaluado mediante el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo con aliskiren en comparación con placebo añadido al tratamiento de base.

Las tasas combinadas de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco recurrente, ictus y muerte súbita resucitada fueron similares en el grupo con aliskiren y en el grupo con placebo. Sin embargo, en los pacientes que recibían aliskiren hubo una tasa significativamente mayor de hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal en comparación con el grupo con placebo.

Aliskiren ha sido evaluado respecto al beneficio cardiovascular y/o renal en un ensayo clínico randomizado, controlado con placebo, doble ciego en 8.606 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica (evidenciada por una proteinuria y/o TFG < 60 ml/min/1,73 m²) con o sin enfermedad cardiovascular. En la mayoría de pacientes la presión arterial estaba bien controlada a nivel basal. La variable principal fue una combinación de complicaciones cardiovasculares y renales.

En este ensayo, 300 mg de aliskiren se compararon con placebo cuando se añadieron al tratamiento estándar que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina. El ensayo clínico fue interrumpido prematuramente porque era poco probable que los participantes se beneficiaran de la administración de aliskiren. Los resultados finales del ensayo indicaron una tasa de riesgo para la variable principal de 1,097 a favor del grupo con placebo (Intervalo de confianza al 95,4%: 0,987; 1,218; valor de p de 2-colas $p=0,0787$). Además, se observó un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos con aliskiren en comparación con placebo (38,2% frente al 30,3%). En particular hubo un aumento de la incidencia de disfunción renal (14,5% frente al 12,4%), hiperpotasemia (39,1% frente al 29,0%), acontecimientos relacionados con hipotensión (19,9% frente al 16,3%) y variables finales adjudicadas a ictus (3,4% frente al 2,7%). El aumento de la incidencia de ictus fue mayor en pacientes con insuficiencia renal.

Se ha evaluado la administración de 150 mg de aliskiren (que se aumentó hasta 300 mg cuando fue tolerado) añadido al tratamiento convencional en un ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo en 1.639 pacientes hospitalizados con fracción de eyección reducida debido a un episodio de insuficiencia cardíaca aguda (Clase III-IV de la NYHA) que estaban hemodinámicamente estables al inicio. La variable principal fue muerte cardiovascular o rehospitalización por insuficiencia cardíaca en 6 meses; las variables secundarias se evaluaron a los 12 meses.

El ensayo no mostró ningún beneficio al administrar aliskiren añadido al tratamiento de referencia en la insuficiencia cardíaca aguda y mostró un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus. Los resultados del ensayo indicaron un efecto no significativo de aliskiren con un cociente de riesgo de 0,92 (intervalo de confianza al 95%: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren versus placebo). Se notificaron diversos efectos del tratamiento con aliskiren respecto a la mortalidad total a los 12 meses dependiendo del estado de la diabetes mellitus. En el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus el cociente de riesgo fue 1,64 favorable a placebo (intervalo de confianza al 95%: 1,15-2,33), mientras que el cociente de riesgo en el subgrupo de pacientes sin diabetes fue de 0,69 favorable a aliskiren (intervalo de confianza al 95%: 0,50-0,94); valor de p para la interacción=0,0003. Se ha observado un aumento de la incidencia de hiperpotasemia (20,9% frente al 17,5%), insuficiencia renal/fallo renal (16,6% frente al 12,1%) e hipotensión (17,1% frente al 12,6%) en el grupo con aliskiren en comparación con placebo y fue mayor en pacientes con diabetes.

No se conoce aún si aliskiren tiene efectos sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular.

En la actualidad los datos de eficacia a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con aliskiren no están disponibles.

Electro fisiología cardíaca

No se han registrado efectos sobre el intervalo QT en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y comparador activo, utilizando electrocardiografía estándar y Holter.

Amlodipino

El componente amlodipino de Rasilamlo inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos.

Los procesos de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

Amlodipino ha demostrado efectos clínicos beneficiosos en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad de la arteria coronaria documentada angiográficamente.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.

Uso en pacientes con hipertensión

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de mortalidad-morbilidad denominado *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* para comparar nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (antagonistas de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona a dosis de 12,5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizaron un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o ictus previo (>6 meses antes del reclutamiento) u otra enfermedad cardiovasculares arterosclerótica documentada (tasa global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), lipoproteínas de alta densidad - colesterol <35 mg/dl o <0,906 nmol/l (11,6%) o hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada mediante un electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), hábito tabáquico (21,9%).

La variable primaria fue una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en la variable primaria entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: tasa de riesgo (TR) 0,98 IC del 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardiaca (componente de un compuesto combinado de la variable cardiovascular) fue significativamente mayor en el grupo con amlodipino en comparación con el grupo con clortalidona (10,2% vs 7,7%, TR 1,38, IC del 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona TR 0,96 IC del 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Rasilamlo en los diferentes grupos de la población pediátrica en hipertensión esencial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Aliskiren

Absorción

Tras la absorción oral, las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren se alcanzan después de 1-3 horas. La biodisponibilidad absoluta de aliskiren es aproximadamente del 2-3%. Las comidas con un alto contenido en grasa reducen la C_{max} en un 85% y el AUC en un 70%. En estado estacionario las comidas con un bajo contenido en grasas reducen la C_{max} en un 76% y el AUC_{0-1au} en un 67% en los pacientes hipertensos. Tras la administración de una dosis única diaria, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5-7 días; dichas concentraciones son aproximadamente el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

Transportadores

En estudios preclínicos se ha observado que el MDR1/Mdr1a/1b (gpP) es el mayor sistema de eflujo relacionado con la absorción intestinal y la excreción biliar de aliskiren.

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución medio en el estado estacionario es de aproximadamente 135 litros, lo que indica que aliskiren se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. La unión de aliskiren a las proteínas plasmáticas es moderada (47-51%) e independiente de la concentración.

Biotransformación y eliminación

La semivida de eliminación es de aproximadamente 40 horas (rango 34-41 horas). Aliskiren se elimina principalmente inalterado con las heces (78%). Se metaboliza aproximadamente el 1,4% de la dosis oral total. El enzima responsable de este metabolismo es el CYP3A4. Aproximadamente el 0,6% de la dosis se recupera en orina tras la administración oral. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático medio es de aproximadamente 9 l/h.

Linealidad

La exposición a aliskiren aumentó más que proporcionalmente respecto al incremento en la dosis. Tras la administración de una dosis única en el intervalo de dosis de 75 a 600 mg, la administración subsiguiente de una dosis doble dio como resultado un incremento de ~2,3 y 2,6 veces en el AUC y la C_{max} , respectivamente. La no-linealidad puede ser más pronunciada en el estado estacionario. No se han identificado los mecanismos responsables de la desviación de la linealidad. Un posible mecanismo es la saturación de los transportadores en el lugar de la absorción o en la vía del aclaramiento hepatobiliar.

Población pediátrica

En un estudio farmacocinético de tratamiento con aliskiren en 39 pacientes pediátricos hipertensos entre 6 a 17 años de edad a los que se administraron dosis diarias de 2 mg/kg o 6 mg/kg de aliskiren en forma de gránulos (3,125 mg/comprimido), los parámetros farmacocinéticos fueron similares a los de los adultos. Los resultados de este estudio no sugirieron que la edad, peso corporal o sexo tengan un efecto significativo en la exposición sistémica a aliskiren (ver sección 4.2).

Los resultados de un estudio *in vitro* sobre MDR1 en tejido humano sugirieron un patrón de maduración del transportador MDR1 (gpP) dependiente de la edad y del tejido. Se observó una alta variabilidad inter individual en los niveles de expresión del ARNm (hasta 600 veces). La expresión del ARNm MDR1 hepático fue menor de forma estadísticamente significativa en muestras de fetos, neonatos y lactantes hasta los 23 meses de edad.

No se puede determinar la edad a la que el sistema de transporte está maduro. Hay un potencial de sobreexposición a aliskiren en niños con un sistema MDR1 (gpP) inmaduro (ver “Transportadores” más arriba y las secciones 4.2, 4.4 y 5.3).

Amlodipino

Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha estimado entre el 64% y el 80%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios *in vitro* con amlodipino han mostrado que aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación

Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos, con un 10% de fármaco inalterado y un 60% de metabolitos excretados en la orina.

La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días.

Linealidad

Amlodipino presenta una farmacocinética lineal entre el rango terapéutico de dosis de 5 mg y 10 mg.

Aliskiren/amlodipino

Tras la administración oral de Rasilamlo, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima mediana es de 3 horas para aliskiren y 8 horas para amlodipino. La velocidad y grado de absorción de Rasilamlo son similares en ayunas a los de aliskiren y amlodipino cuando se administran como monoterapias individuales. Con Rasilamlo no se ha realizado ningún estudio de bioequivalencia tras la administración de una comida ligera.

Los resultados de un ensayo sobre el efecto de los alimentos utilizando una comida estándar con un alto contenido en grasas con un comprimido de 300 mg/10 mg de la combinación a dosis fija mostraron que los alimentos reducen la velocidad y grado de absorción de aliskiren en el comprimido de combinación a dosis fija con una magnitud similar de los efectos como en la monoterapia con aliskiren. Al igual que con la formulación de la monoterapia, los alimentos no tienen efecto sobre la farmacocinética de amlodipino en el comprimido de la combinación a dosis fijas.

Características en pacientes

Aliskiren

Aliskiren es un tratamiento antihipertensivo eficaz que se administra una vez al día en pacientes adultos, independientemente del sexo, edad, índice de masa corporal y origen étnico.

El AUC es un 50% más elevado en pacientes de edad avanzada (>65 años) que en pacientes jóvenes. El sexo, peso y origen étnico no tienen influencia clínicamente relevante sobre la farmacocinética de aliskiren.

Se evaluó la farmacocinética de aliskiren en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. La C_{max} y el AUC relativos de aliskiren en individuos con insuficiencia renal oscilaron entre 0,8 y 2 veces los valores en el estado estacionario en individuos sanos tras la administración de dosis únicas. Sin embargo, la variabilidad observada no se correlaciona con la gravedad de la insuficiencia renal. No se requiere un ajuste de la dosis inicial de aliskiren en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). Aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²).

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que recibían hemodiálisis. La administración de una dosis única de 300 mg de aliskiren se asoció a cambios muy pequeños en la farmacocinética de aliskiren (cambio en la C_{max} de menos de 1,2 veces; aumento del AUC de hasta 1,6 veces) en comparación con individuos sanos como control. El periodo de hemodiálisis no alteró de forma significativa la farmacocinética de aliskiren en pacientes con ESRD. Por ello, si se considera necesaria la administración de aliskiren en pacientes con ESRD que reciben hemodiálisis, en estos pacientes no está justificado ningún ajuste de la dosis. Sin embargo, el uso de aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

La farmacocinética de aliskiren no se vio afectada significativamente en pacientes con enfermedad hepática leve a grave. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis inicial de aliskiren en pacientes con insuficiencia hepática leve a grave.

Amlodipino

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los sujetos jóvenes y de edad avanzada. El aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el AUC y en la semivida de eliminación en pacientes de edad avanzada. En este ensayo, los aumentos en el AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como se esperaba para el grupo de edad de los pacientes (ver sección 4.4).

Se ha realizado un estudio farmacocinético poblacional en 74 niños hipertensos con edades entre 1 a 17 años (con 34 pacientes de 6 a 12 años de edad y 28 pacientes de 13 a 17 años de edad) que recibieron amlodipino a dosis entre 1,25 y 20 mg administradas una o dos veces al día. En niños de 6 a 12 años y en adolescentes de 13-17 años el aclaramiento oral típico (CL/F) fue 22,5 y 27,4 l/h, respectivamente, en el sexo masculino y 16,4 y 21,3 l/h, respectivamente, en el sexo femenino. Se observó una gran variabilidad de exposición entre los individuos. Los datos notificados en niños menores de 6 años son limitados.

La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con insuficiencia hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento del AUC de aproximadamente un 40-60%. Por ello debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aliskiren

El potencial carcinógeno se evaluó en un estudio de 2 años en ratas y en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos. No se observó potencial carcinógeno. Se registraron un caso de adenoma de colon y otro de adenocarcinoma de ciego en ratas a dosis de 1.500 mg/kg/día, pero no fueron estadísticamente significativos. Aunque aliskiren tiene potencial irritativo conocido, los márgenes de seguridad en humanos se consideraron apropiados, obtenidos durante un ensayo en voluntarios sanos con la dosis de 300 mg, estableciéndose un margen de 9 a 11 veces en base a concentraciones fecales, o de 6 veces en base a las concentraciones en mucosa, en comparación con 250 mg/kg/día en el estudio de carcinogénesis en ratas.

Aliskiren no mostró potencial mutagénico en los estudios de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo*. Entre los estudios realizados se incluyeron estudios *in vitro* en células bacterianas y de mamíferos y estudios *in vivo* en ratas.

Los estudios de toxicidad reproductiva con aliskiren no revelaron evidencias de toxicidad embriofetal o teratogenicidad con dosis de hasta 600 mg/kg/día en ratas o 100 mg/kg/día en conejos. En ratas no se observó afectación de la fertilidad, ni del desarrollo prenatal y postnatal con dosis de hasta 250 mg/kg/día. Las dosis administradas a ratas y conejos dieron lugar a exposiciones sistémicas de 1 a 4 y 5 veces superiores, respectivamente, a la dosis máxima recomendada en humanos (300 mg).

Los estudios farmacológicos de seguridad no revelaron ningún efecto adverso sobre la función nerviosa central, respiratoria o cardiovascular. Los hallazgos durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales fueron consistentes con el potencial irritativo local conocido o los efectos farmacológicos esperados de aliskiren.

Estudios en animales jóvenes

Se realizó un estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratas jóvenes a los 8 días post-parto durante 4 semanas con aliskiren administrado a dosis de 30, 100 o 300 mg/kg/día. Se observó una alta mortalidad aguda (en horas) y una grave morbilidad a dosis de 100 y 300 mg/kg/día (2,3 y 6,8 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) sobre la base de mg/m² considerando un paciente adulto de 60 kg) sin causa de muerte establecida y ocurriendo sin signos o síntomas prodrómicos. El cociente entre una dosis letal de 100 mg/kg/día y el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) de 30 mg/kg/día es inesperadamente bajo.

Se realizó otro estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratas jóvenes a los 14 días post-parto durante 8 semanas con aliskiren administrado a dosis de 30, 100 o 300 mg/kg/día. Se observó una mortalidad tardía con 300 mg/kg/día (8,5 veces la MRHD sobre la base de mg/m² considerando un paciente adulto de 60 kg) sin causa de muerte establecida.

En las ratas jóvenes que sobrevivieron no se observaron efectos sobre el comportamiento o desarrollo reproductivo.

La exposición plasmática de aliskiren (AUC) con dosis de 100 mg/kg/día fue casi 4 veces mayor en ratas de 8 días de edad que en ratas de 14 días de edad. La exposición plasmática de aliskiren en ratas de 14 días fue entre 85 y 387 veces mayor que en ratas adultas de 64 días de edad.

Se realizó un estudio de dosis única en ratas jóvenes de edades 14, 21, 24, 28, 31 o 36 días post-parto. No se observó mortalidad o toxicidad significativa. La exposición plasmática fue de aproximadamente 100 veces mayor en ratas de 14 días y 3 veces mayor en ratas de 21 días en comparación con ratas adultas.

Se realizó un estudio mecanicístico para investigar la relación entre la edad, la exposición a aliskiren y MDR1 y la maduración de la expresión OATP2 en ratas. Los resultados mostraron que los cambios en el desarrollo de la exposición a aliskiren se correlacionaron con la ontogenia de la maduración del transportador en el yeyuno, hígado, riñón y cerebro.

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en ratas con edades entre 8 y 28 días tras la administración intravenosa de 3 mg/kg de aliskiren. El aclaramiento de aliskiren aumentó de forma dependiente de la edad. El aclaramiento en ratas de 8 o 14 días de edad fue similar, pero en estas edades el aclaramiento fue solo de un 23% del aclaramiento en ratas de 21 días de edad y un 16% del aclaramiento en ratas de 28 días de edad.

Estos estudios indican que una exposición excesiva a aliskiren (>400 veces mayor en ratas de 8 días de edad en comparación con ratas adultas) y una alta toxicidad aguda en ratas jóvenes están causadas por un MDR1 inmaduro, que sugiere que en los pacientes pediátricos con un MDR1 inmaduro hay un potencial de sobreexposición a aliskiren (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Amlodipino

Los datos de seguridad de amlodipino tanto clínicos como preclínicos están bien establecidos.

Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m²). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de espermatozoides y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m²) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Rasilamlo

Los estudios preclínicos de seguridad han demostrado que la combinación de aliskiren y amlodipino fue bien tolerada en ratas. Los hallazgos de los estudios de toxicidad por vía oral de 2 y 13 semanas en ratas fueron consistentes con los obtenidos con aliskiren y amlodipino administrados en monoterapia. No hubo toxicidad nueva o aumento de la gravedad de la toxicidad asociada con alguno de los componentes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Povidona
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

Hipromelosa
Macrogol
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blisters PVC/PCTFE – Alu:
18 meses

Blisters PA/Alu/PVC – Alu:
18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters calendario de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
Envase individual con 14, 28, 56, 98 comprimidos
Envases múltiples con 280 comprimidos (20 cajas de 14)

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
Envase individual con 30, 90 comprimidos
Envase unidosis (blíster unidosis perforado) con 56x1 comprimido
Envase múltiple unidosis (blíster unidosis perforado) con 98x1 comprimido (2 envases de 49x1)

Blisters calendario de PA/Alu/PVC – Alu:
Envase individual con 14, 28, 56 comprimidos
Envases múltiples con 98 comprimidos (2 envases de 49) y 280 comprimidos (20 envases de 14)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases o dosis.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/043-056

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización 14/abril/2011
Fecha de la última renovación

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO/CAJA PARA ENVASE UNIDOSIS (blíster unidosis perforado)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato) y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
56x1 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/001	14 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/010	14 comprimidos (blister de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/002	28 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/011	28 comprimidos (blister de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/003	30 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/004	56 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/012	56 comprimidos (blister de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/007	56x1 comprimidos (blister unidosis de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/005	90 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/006	98 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato) y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49x1 comprimido.
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
No se vende por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/013	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/008	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidos de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/009	280 comprimidos (20x14, blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/014	280 comprimidos (20x14, blisters de PA/Alu/PVC)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilemlo 150 mg/5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASES MÚLTIPLES (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato) y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple que contiene 98 (2 envases de 49) comprimidos.

Envase múltiple que contiene 280 (20 envases de 14) comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/013	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/008	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidos de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/009	280 comprimidos (20x14, blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/014	280 comprimidos (20x14, blisters de PA/Alu/PVC)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasilamlo 150 mg/5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

**BLISTERS (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)
SOLO PARA BLISTERS CALENDARIO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER UNIDOSIS PERFORADO (PCTFE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimidos
Aliskiren/amlodipino

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO/CAJA PARA ENVASE UNIDOSIS (blíster unidosis perforado)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato) y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
56x1 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/015	14 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/024	14 comprimidos (blister de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/016	28 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/025	28 comprimidos (blister de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/017	30 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/018	56 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/026	56 comprimidos (blister de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/021	56x1 comprimidos (blister unidosis de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/019	90 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/020	98 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasilamlo 150 mg/10 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato) y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49x1 comprimido.
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
No se vende por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/027	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/022	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidos de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/023	280 comprimidos (20x14, blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/028	280 comprimidos (20x14, blisters de PA/Alu/PVC)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASES MÚLTIPLES (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato) y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple que contiene 98 (2 envases de 49) comprimidos.

Envase múltiple que contiene 280 (20 envases de 14) comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/027	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/022	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidos de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/023	280 comprimidos (20x14, blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/028	280 comprimidos (20x14, blisters de PA/Alu/PVC)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasilamlo 150 mg/10 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

**BLISTERS (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)
SOLO PARA BLISTERS CALENDARIO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER UNIDOSIS PERFORADO (PCTFE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimidos
Aliskiren/amlodipino

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO/CAJA PARA ENVASE UNIDOSIS (blíster unidosis perforado)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato) y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
56x1 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/029	14 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/038	14 comprimidos (blister de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/030	28 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/039	28 comprimidos (blister de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/031	30 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/032	56 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/040	56 comprimidos (blister de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/035	56x1 comprimidos (blister unidosis de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/033	90 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/034	98 comprimidos (blister de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato) y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49x1 comprimido.
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
No se vende por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/041	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/036	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidos de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/037	280 comprimidos (20x14, blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/042	280 comprimidos (20x14, blisters de PA/Alu/PVC)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilemlo 300 mg/5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASES MÚLTIPLES (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato) y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple que contiene 98 (2 envases de 49) comprimidos.

Envase múltiple que contiene 280 (20 envases de 14) comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/041	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/036	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidos de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/037	280 comprimidos (20x14, blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/042	280 comprimidos (20x14, blisters de PA/Alu/PVC)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasilamlo 300 mg/5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

**BLISTERS (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)
SOLO PARA BLISTERS CALENDARIO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER UNIDOSIS PERFORADO (PCTFE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimidos
Aliskiren/amlodipino

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO/CAJA PARA ENVASE UNIDOSIS (blíster unidosis perforado)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato) y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
56x1 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/043	14 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/052	14 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/044	28 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/053	28 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/045	30 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/046	56 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/054	56 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/049	56x1 comprimidos (blisters unidosis de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/047	90 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/048	98 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato) y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49x1 comprimido.
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.
No se vende por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/055	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/050	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidos de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/051	280 comprimidos (20x14, blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/056	280 comprimidos (20x14, blisters de PA/Alu/PVC)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASES MÚLTIPLES (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato) y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple que contiene 98 (2 envases de 49) comprimidos.

Envase múltiple que contiene 280 (20 envases de 14) comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/686/055	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/050	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidosis de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/051	280 comprimidos (20x14, blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/056	280 comprimidos (20x14, blisters de PA/Alu/PVC)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasilamlo 300 mg/10 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

**BLISTERS (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)
SOLO PARA BLISTERS CALENDARIO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER UNIDOSIS PERFORADO (PCTFE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimidos
Aliskiren/amlodipino

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

Contenido del prospecto

1. Qué es Rasilamlo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rasilamlo
3. Cómo tomar Rasilamlo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rasilamlo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rasilamlo y para qué se utiliza

Qué es Rasilamlo

Rasilamlo contiene dos principios activos, llamados aliskiren y amlodipino. Los dos principios activos ayudan a controlar la presión arterial elevada (hipertensión arterial).

Aliskiren es un inhibidor de la renina. Éste reduce la cantidad de angiotensina II que el organismo puede producir. La angiotensina II causa un estrechamiento de los vasos sanguíneos, lo que eleva la presión arterial. La reducción de los niveles de angiotensina II permite que los vasos sanguíneos se relajen, lo que disminuye la presión arterial.

Amlodipino pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los canales del calcio que ayudan a controlar la presión arterial elevada. Amlodipino hace que los vasos sanguíneos se dilaten y relajen, de este modo disminuye la presión arterial.

La hipertensión arterial aumenta la carga de trabajo del corazón y de las arterias. Si esto continúa durante mucho tiempo, se pueden dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones, lo que puede provocar ictus, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o insuficiencia renal. La disminución de la presión arterial al nivel normal reduce el riesgo de desarrollar estas enfermedades.

Para qué se utiliza Rasilamlo

Rasilamlo se utiliza para tratar la hipertensión arterial en los pacientes adultos cuya presión arterial no está suficientemente controlada solo con aliskiren o amlodipino.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rasilamlo

No tome Rasilamlo

- si es alérgico a aliskiren o amlodipino, a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o a otros medicamentos derivados de la dihidropiridina (conocidos como antagonistas de los canales del calcio).
- si alguna vez ha experimentado los siguientes tipos de angioedema (dificultad al respirar o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua):
 - angioedema al tomar aliskiren
 - angioedema hereditario
 - angioedema de causa desconocida
- si se encuentra entre el tercer y noveno mes de embarazo
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos
 - ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica)
 - itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos)
 - quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco)
- si tiene diabetes o insuficiencia renal y se lo está tratando con una de las siguientes clases de medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión (presión arterial alta):
 - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como enalapril, lisinopril, ramipril.
 - o
 - un antagonista de los receptores de la angiotensina II como valsartán, telmisartán, irbesartán.
- si el paciente es menor de 2 años de edad
- si tiene la presión arterial muy baja
- si sufre un shock, incluyendo shock cardiogénico
- si tiene un estrechamiento de la válvula aorta del corazón (estenosis aórtica)
- si ha sufrido una insuficiencia cardiaca tras un ataque cardiaco agudo

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, no tome Rasilamlo e informe a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Rasilamlo:

- si tiene vómitos o diarrea o si está tomando un diurético (un medicamento para aumentar la cantidad de orina que produce)
- si ya ha experimentado angioedema (dificultad al respirar o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua). Si esto ocurre, deje de tomar Rasilamlo y contacte con su médico
- si está tomando alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión (presión arterial alta):
 - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como enalapril, lisinopril, ramipril.
 - o
 - un antagonista de los receptores de la angiotensina II como valsartán, telmisartán, irbesartán.
- si tiene diabetes (azúcar alto en sangre)
- si tiene problemas cardiacos
- si sigue una dieta baja en sal
- si su flujo urinario ha disminuido notablemente durante 24 horas o más y/o si tiene problemas graves de riñón (p. ej. necesita diálisis) o un estrechamiento o bloqueo de las arterias que suministran sangre al riñón
- si tiene insuficiencia renal, su médico considerará cuidadosamente si Rasilamlo es apropiado para usted y puede querer controlarlo cuidadosamente
- si tiene problemas de hígado (función hepática deteriorada)
- si tiene una estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones)

- si tiene una insuficiencia cardiaca congestiva grave (un tipo de enfermedad cardiaca en la que el corazón no puede bombear suficiente sangre a todo el cuerpo)

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos (por ejemplo, potasio) en la sangre a intervalos regulares.

Véase también la información bajo el encabezado “No tome Rasilamlo”.

Niños y adolescentes

Rasilamlo es para uso en adultos.

Rasilamlo no puede usarse en niños recién nacidos hasta menos de 2 años de edad. No debe usarse en niños desde los 2 años hasta menos de 6 años de edad, y no se recomienda para su uso en niños y adolescentes desde los 6 años hasta menos de 18 años de edad.

Personas de edad avanzada

En la mayoría de pacientes de 65 años de edad o mayores la dosis de 300 mg de aliskiren no muestra ningún beneficio adicional en la reducción de la presión arterial en comparación con la dosis de 150 mg.

Uso de Rasilamlo con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está usando alguno de los siguientes medicamentos:

- un antagonista de los receptores de la angiotensina II o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (véase también la información bajo el encabezado “No tome Rasilamlo” y “Advertencias y precauciones”).
- medicamentos utilizados para disminuir la presión arterial, diuréticos (medicamentos para aumentar la cantidad de orina), especialmente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, o heparina
- ketoconazol, un medicamento utilizado para tratar infecciones de hongos
- verapamilo, un medicamento utilizado para disminuir la tensión arterial, corregir el ritmo cardíaco o tratar una angina de pecho
- claritromicina, telitromicina, eritromicina, son antibióticos utilizados para tratar infecciones
- amiodarona, un medicamento utilizado para tratar el ritmo cardiaco anormal
- atorvastatina, un medicamento para tratar el colesterol alto
- furosemida o torasemida, unos medicamentos que pertenecen al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utilizan para aumentar la cantidad de orina y también se utilizan para tratar un cierto tipo de problemas cardiacos (insuficiencia cardiaca) o edema (hinchazón)
- antiepilépticos (p. ej. carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona)
- rifampicina, un medicamento utilizado para prevenir o tratar infecciones
- hierba de San Juan (*hypericum perforatum*), una planta medicinal utilizada para elevar el estado de ánimo
- cierto tipo de medicamentos para tratar el dolor llamados medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (especialmente utilizados en pacientes mayores de 65 años de edad)
- diltiazem, un medicamento utilizado para tratar problemas de corazón
- ritonavir, un medicamento utilizado para tratar infecciones virales

Su médico puede tener que cambiar su dosis y/o tomar otras precauciones si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- furosemida o torasemida, unos medicamentos que pertenecen al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utilizan para aumentar la cantidad de orina y también se utilizan para tratar un cierto tipo de problemas cardiacos (insuficiencia cardiaca) o edema (hinchazón)
- algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones, como ketoconazol

Toma de Rasilamlo con alimentos y bebidas

Debe evitar tomar este medicamento junto con zumo de fruta y/o bebidas que contienen extractos de plantas (incluyendo infusiones).

Embarazo

No tome este medicamento si está embarazada (ver sección No tome Rasilamlo). Si se queda embarazada mientras toma este medicamento, deje inmediatamente de tomarlo y consulte a su médico. Si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Rasilamlo antes de quedarse embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en lugar de Rasilamlo. No se recomienda utilizar Rasilamlo al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

Lactancia

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Rasilamlo a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle otro tratamiento si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Conducción y uso de máquinas

Amlodipino, uno de los principios activos de Rasilamlo, puede que le haga sentir mareado y somnoliento. Si experimenta este síntoma, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

3. Cómo tomar Rasilamlo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico y no exceda la dosis recomendada. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis habitual de Rasilamlo es un comprimido al día.

El efecto sobre la presión arterial se observa en 1 semana y el efecto máximo se alcanza en unas 4 semanas. Si su presión arterial no está controlada tras 4 a 6 semanas, su médico puede ajustar su dosis.

Forma de administración

Tragar el comprimido entero con un poco de agua. Debe tomar este medicamento una vez al día con una comida ligera, preferiblemente a la misma hora cada día. Debe evitar tomar este medicamento junto con zumo de fruta y/o bebidas que contienen extractos de plantas (incluyendo infusiones).

Durante su tratamiento, su médico puede ajustar su dosis dependiendo de la respuesta de su presión arterial.

Si toma más Rasilamlo del que debe

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de Rasilamlo, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que necesite asistencia médica.

Si olvidó tomar Rasilamlo

Si olvidó tomar una dosis de este medicamento, tómela en cuanto lo recuerde y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si solo se acuerda de la dosis olvidada al día siguiente, tome sólo el siguiente comprimido a la hora habitual. **No tome** una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

No deje de tomar este medicamento, incluso si se siente bien a no ser que su médico se lo diga. Las personas hipertensas a menudo no notan ningún síntoma de su problema. Muchos pueden sentirse bien. Es muy importante que tome este medicamento exactamente como le ha indicado su médico para obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de efectos adversos. Mantenga las visitas con su médico aunque se encuentre bien.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Al inicio del tratamiento con Rasilamlo puede ocurrir desmayo y/o mareos relacionados con una presión arterial baja. Si los experimenta, informe a su médico **inmediatamente**.

Como para cualquier combinación de dos principios activos, no pueden excluirse los efectos adversos asociados a cada uno de los componentes individuales. Los efectos adversos previamente comunicados con un o ambos principios activos (aliskiren y amlodipino) de Rasilamlo e incluidos a continuación pueden ocurrir con Rasilamlo.

Algunos efectos adversos pueden ser graves:

Algunos pacientes han experimentado estos efectos adversos graves. **Si nota alguno de los siguientes efectos adversos, informe a su médico enseguida:**

- reacciones cutáneas graves (necrosis epidérmica tóxica y/o reacciones en la mucosa bucal – enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre) (*poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*).
- reacción alérgica grave con síntomas como erupción, picor, hinchazón de la cara o labios o lengua, dificultad al respirar, mareo (*raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*).
- náuseas, pérdida de apetito, orina de color oscuro o coloración amarilla de piel y ojos (pueden ser signos de trastorno hepático) (*frecuencia no conocida*).

Otros efectos adversos pueden incluir:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- presión arterial baja
- hinchazón, incluyendo hinchazón de manos, tobillos o pies (edema periférico)
- diarrea
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- niveles elevados de potasio en sangre
- mareo
- somnolencia
- dolor de cabeza
- sofocos
- dolor abdominal
- náuseas
- cansancio
- palpitaciones (sentir los latidos del corazón)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- erupción cutánea (esto también puede ser un signo de una reacción alérgica o angioedema – ver a continuación efectos adversos “Raros”)

- problemas de riñón que incluyen insuficiencia renal aguda (producción de orina seriamente disminuida)
- reacciones cutáneas graves (necrosis epidérmica tóxica y/o reacciones en la mucosa bucal – enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre)
- tos
- picor
- erupción (incluyendo erupción con picor y urticaria)
- aumento de las enzimas hepáticas
- insomnio
- cambios de humor (incluyendo ansiedad)
- depresión
- temblor
- alteración del sentido del gusto
- pérdida de conciencia temporal, repentina
- sensibilidad cutánea disminuida
- cosquilleo o entumecimiento
- alteración de la visión (incluyendo visión doble)
- pitidos en los oídos
- dificultad para respirar
- goteo nasal
- vómitos
- molestias de estómago después de comer
- cambio de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)
- boca seca
- pérdida de cabello
- manchas purpúreas en la piel
- decoloración de la piel
- sudoración excesiva
- erupción generalizada
- dolor muscular
- calambres musculares
- dolor de espalda
- problemas para orinar
- necesidad de orinar por la noche
- frecuente necesidad de orinar
- impotencia
- crecimiento de las mamas en hombres
- dolor en el pecho
- debilidad
- dolor
- sensación de malestar
- aumento de peso
- disminución de peso

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- reacción alérgica grave (reacción anafiláctica)
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad) y angioedema (cuyos síntomas pueden incluir dificultad al respirar o tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua, mareo)
- aumento de los niveles de creatinina en sangre
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- confusión

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- bajo nivel de glóbulos blancos y plaquetas
- niveles altos de azúcar en sangre
- aumento de la rigidez muscular e incapacidad para estirar los músculos
- sensación de entumecimiento o cosquilleo con sensación de quemazón en los dedos de las manos y pies
- ataque cardíaco
- latido irregular del corazón
- inflamación de los vasos sanguíneos
- dolor fuerte en la parte superior del estómago
- inflamación de la mucosa gástrica
- sangrado, encías sensibles o inflamadas
- inflamación del hígado
- resultados anormales de las pruebas de la función hepática
- reacción de la piel con enrojecimiento y descamación, ampollas en los labios, ojos o boca
- piel seca, erupción, erupción con picor
- erupción cutánea con desprendimiento o descamación
- erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre
- hinchazón principalmente de la cara y garganta
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- mareo con sensación de que todo gira alrededor
- nivel bajo de sodio en sangre

Si alguno de éstos le afecta gravemente, informe a su médico. Puede que tenga que dejar de tomar Rasilamlo.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rasilamlo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rasilamlo

- Cada comprimido recubierto con película de Rasilamlo 150 mg/5 mg contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 5 mg de amlodipino (como besilato). Los demás componentes son celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

- Cada comprimido recubierto con película de Rasilamlo 150 mg/10 mg contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 10 mg de amlodipino (como besilato). Los demás componentes son celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco y óxido de hierro amarillo (E172).
- Cada comprimido recubierto con película de Rasilamlo 300 mg/5 mg contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 5 mg de amlodipino (como besilato). Los demás componentes son celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco y óxido de hierro amarillo (E172).
- Cada comprimido recubierto con película de Rasilamlo 300 mg/10 mg contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 10 mg de amlodipino (como besilato). Los demás componentes son celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, macrogol, talco y óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Rasilamlo 150 mg/5 mg son ovalados, convexos, de color amarillo claro, marcados con «T2» en una cara y «NVR» en la otra.

Los comprimidos recubiertos con película de Rasilamlo 150 mg/10 mg son ovalados, convexos, de color amarillo, marcados con «T7» en una cara y «NVR» en la otra.

Los comprimidos recubiertos con película de Rasilamlo 300 mg/5 mg son ovalados, convexos, de color amarillo oscuro, marcados con «T11» en una cara y «NVR» en la otra.

Los comprimidos recubiertos con película de Rasilamlo 300 mg/10 mg son ovalados, convexos, de color amarillo-marrón, marcados con «T12» en una cara y «NVR» en la otra.

Rasilamlo está disponible en envases que contienen 14, 28, 56 o 98 comprimidos (en blisters calendario), 30 o 90 comprimidos (en blisters normales) y 56x1 comprimido (como blisters unidosis perforados).

También está disponible en envases múltiples de 98 comprimidos (2 envases de 49) y 280 comprimidos (20 envases de 14) en blisters calendario y 98x1 comprimido (2 envases de 49x1) como blisters unidosis perforados.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase o dosis.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

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

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS POR LOS QUE SE RECOMIENDA LA
MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE
COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPs) para aliskiren / aliskiren, amlodipino / aliskiren, hidroclorotiazida, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Durante la notificación, un número de casos graves y no graves de reacciones adversas (RAM) a partir de fuentes de datos post-comercialización relacionadas con “hiponatremia” plantearon la sospecha que llevó a la presentación de una revisión acumulativa por parte de Titular de la Autorización de Comercialización (TAC). La revisión acumulativa recuperó 187 casos de los cuales 57 estaban suficientemente documentados, en 8 de estos casos no se pudo excluir una relación causal. En 3 casos adicionales en los que la hiponatremia grave se asoció con síntomas neurológicos como edema en el cerebro o confusión mayor o edema cerebral, cuya causalidad tampoco no pudo excluirse.

El TAC presentó un análisis con 1407 casos de “disnea”, en 13 de los cuales hubo retirada positiva y en tres casos con una reexposición positiva. El PRAC consideró los casos de retirada y de reexposición como una información importante sobre la relación causal que contribuye a confirmar esta señal de seguridad.

Por lo tanto, a partir de los datos disponibles en relación a aliskiren/ aliskiren, amlodipino / aliskiren, hidroclorotiazida, el PRAC consideró que las modificaciones en la información del producto estaban justificados. El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas hechas por el PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para los principios activos aliskiren/ aliskiren, amlodipino / aliskiren, hidroclorotiazida, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen dichos principios activos es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización.