

Departamento de Registro Farmacéutico

RASILAMLO D[®]

**(hemifumarato de aliskireno/besilato de amlodipino/
hidroclorotiazida)**

150 mg/5 mg/12,5 mg, 300 mg/5 mg/12,5 mg, 300 mg/5 mg/25 mg,
300 mg/10 mg/12,5 mg y 300 mg/10 mg/25 mg,
comprimidos recubiertos con película

Prospecto internacional

Autor del IPL:	Ravi Shah
Autor(es) del CDS:	Marta Szadkowski, Caroline Boulton
Aprobación por el GLC:	29 de enero de 2010, modif. el 1 de junio de 2010
Fecha de distribución:	1 de julio de 2010
Número de referencia:	ND
Versión del documento:	Última

REF: RF2*1093*10

REG. ISP N° F.18609

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONA

RASILAMLO D 300 5 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Rasilamlo D®

Asociación de un inhibidor de la renina (aliskireno), un derivado dihidropiridínico (amlodipino) y un diurético (hidroclorotiazida).

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos con película.

Principio activo(s)

Los principios activos son:

Hemifumarato de aliskireno: (2S,4S,5S,7S)-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2,7-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-octanamida, hemifumarato de.

Besilato de amlodipino: (4RS)-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-metilo, bencenosulfonato de.

Hidroclorotiazida: 1,1-dióxido de 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida.

Se dispone de cinco dosis farmacéuticas. Un comprimido de Rasilamlo D contiene:

- 150 mg de hemifumarato de aliskireno, 5 mg de besilato de amlodipino y 12,5 mg de hidroclorotiazida.
- 300 mg de hemifumarato de aliskireno, 5 mg de besilato de amlodipino y 12,5 mg de hidroclorotiazida.
- 300 mg de hemifumarato de aliskireno, 5 mg de besilato de amlodipino y 25 mg de hidroclorotiazida.
- 300 mg de hemifumarato de aliskireno, 10 mg de besilato de amlodipino y 12,5 mg de hidroclorotiazida.
- 300 mg de hemifumarato de aliskireno, 10 mg de besilato de amlodipino y 25 mg de hidroclorotiazida.

Es posible que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

REF: RF211093/10

REG. ISP N° F-18609/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Excipientes

Comprimidos recubiertos con película de 150 mg/5 mg/12,5 mg: Celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, sílice anhidra coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio (E 171), macrogol, talco, óxido de hierro rojo (E 172) y óxido de hierro negro (E 172).

Comprimidos recubiertos con película de 300 mg/5 mg/12,5 mg: Celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, sílice anhidra coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio (E 171), macrogol, talco, óxido de hierro negro (E 172) y óxido de hierro rojo (E 172).

Comprimidos recubiertos con película de 300 mg/5 mg/25 mg: Celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, sílice anhidra coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio (E 171), macrogol, talco, óxido de hierro negro (E 172), óxido de hierro rojo (E 172) y óxido de hierro amarillo (E 172).

Comprimidos recubiertos con película de 300 mg/10 mg/12,5 mg: Celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, sílice anhidra coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio (E 171), macrogol, talco, óxido de hierro negro (E 172) y óxido de hierro rojo (E 172).

Comprimidos recubiertos con película de 300 mg/10 mg/25 mg: Celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, sílice anhidra coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio (E 171), macrogol, talco, óxido de hierro negro (E 172), óxido de hierro rojo (E 172) y óxido de hierro amarillo (E 172).

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión.

- Rasilamlo D está indicado en pacientes cuya tensión arterial no puede controlarse adecuadamente con dos de las siguientes clases de antihipertensores: inhibidores directos de la renina, antagonistas del calcio o diuréticos.
- Rasilamlo D está indicado como terapia sustitutiva en pacientes que ya están recibiendo dosis equiparables de aliskireno, amlodipino e hidroclorotiazida en comprimidos independientes.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

REF: RF211093 10

REG. ISP N° F-18609 '1'

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300.5 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada de Rasilamlo D es un comprimido por día. En el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN se especifican las cinco dosis farmacéuticas disponibles. Rasilamlo D debe administrarse por vía oral.

Rasilamlo D se puede tomar con independencia del horario de la comida. Los pacientes deben establecer un horario habitual para la toma de Rasilamlo D.

La mayor parte del efecto antihipertensor se establece en un plazo de dos semanas después de la instauración del tratamiento o del aumento escalonado de la dosis. Si la tensión arterial no logra controlarse adecuadamente al cabo de 2 ó 4 semanas de tratamiento, se puede ajustar la dosis hasta la dosis máxima de 300 mg de aliskireno/10 mg de amlodipino/25 mg de hidroclorotiazida. La posología debe individualizarse y adaptarse en función de la respuesta clínica del paciente.

En los ensayos clínicos, con independencia de la dosis de los componentes individuales, los pacientes a quienes se sustituyó un tratamiento con las asociaciones dobles respectivas por Rasilamlo D experimentaron una mayor reducción de la tensión arterial con el uso de la asociación triple.

Población destinataria en general

Pacientes que reciben un tratamiento inadecuado con asociaciones dobles

Si la tensión arterial del paciente no logra controlarse de forma adecuada con una asociación de aliskireno (u otro inhibidor directo de la renina) e hidroclorotiazida (u otro diurético), o una asociación de amlodipino (u otro antagonista del calcio) e hidroclorotiazida (u otro diurético), o una asociación de aliskireno (u otro inhibidor directo de la renina) y amlodipino (u otro antagonista del calcio), se puede administrar Rasilamlo D en reemplazo de dicha biterapia.

Si al recibir una asociación doble de los componentes de Rasilamlo D el paciente experimenta reacciones adversas limitantes de la dosis frente a uno de los componentes individuales, dicho tratamiento puede sustituirse por la forma de Rasilamlo D que contenga la dosis más baja del componente a fin de lograr una reducción equiparable de la tensión arterial con una mejor tolerabilidad.

REF: RF211093/10 **REG. ISP N° F-18609/11**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Pacientes que reciben un tratamiento adecuado con aliskireno, amlodipino e hidroclorotiazida en comprimidos independientes

Si el paciente ya recibe una asociación de aliskireno, amlodipino e hidroclorotiazida en comprimidos independientes, dicha asociación puede sustituirse por un solo comprimido de Rasilamlo D que contenga las mismas dosis de los componentes a fin de propiciar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal entre leve y moderada (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Propiedades farmacocinéticas). Debido a la hidroclorotiazida, Rasilamlo D está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min), véase el apartado CONTRAINDICACIONES y el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Propiedades farmacocinéticas).

Disfunción hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática se observa una disminución de la depuración de amlodipino y un aumento paralelo del AUC respectivo de entre el 40 y el 60 %. Por consiguiente, es necesario tener precaución cuando se administre Rasilamlo D a pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada. Debido a la hidroclorotiazida, Rasilamlo D está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Pacientes pediátricos

Todavía no se ha confirmado la inocuidad y la eficacia de Rasilamlo D en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad), de modo que no se recomienda el uso del medicamento en esta población.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes ancianos.

Pacientes de 75 años o más, no deberían usar la asociación, ya que, deberían iniciar el tratamiento con 2,5 mg de Amlodipino.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

REF: RF211093.10

REG. ISP N° F-18609.1

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300, 5, 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

CONTRAINDICACIONES

Rasilamlo D está contraindicado durante la gestación (véase el apartado EMBARAZO Y LACTANCIA) y en caso de insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min.), anuria, hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática. También en caso de hipersensibilidad a alguno de los componentes de Rasilamlo D.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial, pero es más probable que ocurran en pacientes con dichos antecedentes.

Alteraciones de los electrolitos séricos

La experiencia de uso de otras sustancias que afectan al sistema renino-angiotensínico (SRA) indica que es necesario tener precaución a la hora de administrar Rasilamlo D junto con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que puedan aumentar las concentraciones de potasio. Se ha notificado hipopotasemia con la administración de diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida.

La angiotensina II es un compuesto intermedio del vínculo entre la renina y la aldosterona, de modo que al coadministrar aliskireno la reducción del potasio sérico es menos pronunciada que la que se observa con la hidroclorotiazida sola (véanse los apartados REACCIONES ADVERSAS e INTERACCIONES).

El tratamiento con diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, aumentan la eliminación urinaria de magnesio y ello puede causar hipomagnesemia. Como en cualquier paciente que recibe diuréticos, debe realizarse una determinación periódica de los electrolitos séricos, especialmente del potasio, a intervalos apropiados.

Hiponatremia o hipovolemia

En los pacientes cuyo SRA está activado, como son los pacientes que padecen una marcada hipovolemia o hiponatremia (p. ej.: aquellos que reciben dosis elevadas de diuréticos), puede

REF: RF211093/10

REG. ISP N° F-18609/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

producirse una hipotensión sintomática. La hipovolemia o hiponatremia debe corregirse antes de la administración de Rasilamlo D o bien se debe instaurar el tratamiento bajo estrecha vigilancia médica.

En los pacientes con hipertensión no complicada que han recibido Rasilamlo D en ensayos comparativos breves, la incidencia de hipotensión ha sido baja (0,3 %).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal entre leve y moderada (depuración de creatinina >30ml/min, véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA- Propiedades farmacocinéticas). A causa de la hidroclorotiazida, no se recomienda la administración de Rasilamlo D a pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min, véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Estenosis de la arteria renal

No se dispone de datos sobre el uso de Rasilamlo D en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria en el único riñón. Se han notificado aumentos de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en la sangre.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Disfunción hepática

No es necesario el ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Propiedades farmacocinéticas). Debido a la hidroclorotiazida, Rasilamlo D está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Estenosis de las válvulas aórtica o mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como todos los vasodilatadores, se requiere un especial cuidado a la hora de administrar amlodipino a pacientes que sufren de estenosis de las válvulas aórtica o mitral o de una miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

REF: RF211093/10

REG. ISP N° F-18609,11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Insuficiencia cardíaca

Los antagonistas del calcio, como el amlodipino, deben utilizarse con cuidado en los pacientes aquejados de una insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase funcional III o IV de la *New York Heart Association*).

Lupus eritematoso sistémico

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden agravar o activar el lupus eritematoso sistémico.

Otros trastornos metabólicos

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico.

Uso concomitante de ciclosporina A o itraconazol

No se recomienda el uso simultáneo de aliskireno con ciclosporina A o itraconazol, que son inhibidores potentes de la glucoproteína P (Pgp), véase el apartado INTERACCIONES.

REACCIONES ADVERSAS

Rasilamlo D

Rasilamlo D se ha administrado a más de 1155 pacientes en ensayos clínicos finalizados, durante un año o más a 182 de ellos. El tratamiento con Rasilamlo D fue bien tolerado en dosis de hasta 300/10/25 mg, con una incidencia general de acontecimientos adversos similar a la de las asociaciones dobles correspondientes. La incidencia de acontecimientos adversos no guardó relación alguna con el sexo, la edad, el índice de masa corporal, la raza o el grupo étnico del paciente. Los acontecimientos adversos han sido, por lo general, de naturaleza leve y transitoria. El tratamiento debió interrumpirse a causa de un acontecimiento clínico adverso en el 3,6 % de los pacientes tratados con Rasilamlo D, en el 2,4 % de los que recibieron aliskireno-amlodipino, en el 0,7 % del grupo de aliskireno-hidroclorotiazida y en el 2,7 % de los que recibieron amlodipino-hidroclorotiazida.

No se detectó ninguna reacción adversa nueva asociada específicamente a Rasilamlo D, aparte de las ya conocidas de las monoterapias correspondientes.

El edema periférico es una reacción adversa conocida del amlodipino, que depende de la dosis administrada. En un breve estudio comparativo con asociaciones dobles, la incidencia de

REF: RF211093/10

REG. ISP N° F-18609/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

edema fue del 7,1 % con Rasilamlo D y del 8,0 % con aliskireno-amlodipino, del 4,1 % con amlodipino-hidroclorotiazida y del 2,0 % con aliskireno-hidroclorotiazida.

Otros acontecimientos adversos posibles con los fármacos individuales

Rasilamlo D puede entrañar las mismas reacciones adversas que sus componentes individuales, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Aliskireno

El tratamiento con aliskireno fue bien tolerado, con una incidencia general de acontecimientos adversos similar a la del placebo hasta la dosis de 300 mg. Los acontecimientos adversos han sido generalmente leves y transitorios y solo en ocasiones han exigido la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea. También se han descrito exantemas y angioedemas con el aliskireno. No obstante, en los ensayos clínicos comparativos, los raros casos de angioedema observados con el aliskireno fueron comparables a los del tratamiento con placebo o con hidroclorotiazida. Si aparecen signos indicativos de una reacción alérgica (especialmente dificultad para respirar o para deglutir o hinchazón del rostro, las extremidades, los ojos, los labios o la lengua) los pacientes deben suspender el tratamiento y consultar al médico. La incidencia de tos fue similar en los pacientes que recibieron placebo (0,6 %) o aliskireno (1,1 %).

Acontecimientos desde la comercialización: Edema periférico (de frecuencia desconocida), aumento de la concentración sanguínea de creatinina (de frecuencia desconocida).

Hemoglobina y hematócrito: Se han observado leves disminuciones de la hemoglobina y del hematócrito (una reducción media de alrededor de 0,05 mmol/l y de 0,16 % del volumen porcentual, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a anemias. Este efecto también se observa con otros agentes que actúan en el SRAA, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina.

Potasio sérico: Los aumentos del potasio sérico fueron pequeños e infrecuentes en los pacientes con hipertensión idiopática tratados con aliskireno solamente (del 0,9 %, frente al 0,6 % con el placebo). No obstante, en un estudio en el que el aliskireno se utilizó asociado a un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en una población diabética, los aumentos del potasio sérico fueron más frecuentes (del 5,5 %). Por lo tanto, al igual que se hace con los fármacos que actúan sobre el SRA, conviene supervisar metódicamente los electrolitos y la función renal de las personas diabéticas que reciben aliskireno.

REF: RF211093,10

REG. ISP N° F.18609 11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300 5 12.5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Amlodipino

Otros acontecimientos adversos comunicados en los ensayos clínicos con el amlodipino en monoterapia, con independencia de su asociación causal con el fármaco de estudio, fueron:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucocitopenia, trombocitopenia.

Trastornos cardíacos y vasculares: arritmia (incluidas la bradicardia, la taquicardia ventricular y la fibrilación auricular), vasculitis, hipotensión.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: neuropatía periférica, temblor, mareo, disgeusia, cefalea, parestesia, somnolencia.

Trastornos gastrointestinales y hepatobiliares: gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis, hábito defecatorio alterado, elevación de enzimas hepáticas, hepatitis, dispepsia, náuseas o vómitos, dolor en la zona superior del abdomen, diarrea, xerostomía.

Trastornos generales: malestar general, aumento de peso, disminución de peso, astenia, dolor torácico distinto del cardíaco.

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: rinitis.

Trastornos del sistema osteomuscular: artralgia, mialgia y espasmo muscular.

Trastornos del sistema nervioso: síncope.

Trastornos psiquiátricos: cambios de humor, insomnio.

Trastornos del sistema respiratorio: disnea, tos.

Trastornos de la piel y los anejos: alopecia, angioedema, exantema, eritema multiforme, púrpura, cambio de color de la piel, urticaria, hiperhidrosis, prurito.

Trastornos de los órganos de los sentidos: acúfenos, trastornos visuales.

Trastornos del sistema urinario: aumento del número de micciones, nocturia, trastorno de la micción, polaquiuria.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia.

Trastornos del sistema reproductor: impotencia, ginecomastia.

REF: RF211093/10

REG. ISP N° F-18609/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida se ha prescrito durante muchos años, a menudo en dosis superiores a las que contiene Rasilamlo D. En las monoterapias con diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se han notificado los acontecimientos adversos que se detallan a continuación, con independencia de su asociación causal con el fármaco de estudio:

Trastornos electrolíticos y metabólicos: véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Trastornos cardíacos y vasculares: hipotensión ortostática (frecuente), que puede agravarse con las bebidas alcohólicas o los anestésicos o los sedantes; arritmia (rara), vasculitis necrosante (muy rara).

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: cefalea, mareo, parestesia (raros).

Trastornos gastrointestinales y hepato biliares: náuseas y vómitos leves (frecuentes); malestar abdominal, estreñimiento, diarrea, colestasis o ictericia (raros); pancreatitis (muy rara).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia, a veces con púrpura (rara); leucocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica (muy raros).

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad (muy raras).

Trastornos psiquiátricos: depresión (rara), alteración del sueño.

Trastornos del sistema respiratorio: dificultad respiratoria, incluidos la neumonitis y el edema pulmonar (muy raros).

Trastornos cutáneos y subcutáneos: Urticaria y otras formas de exantema (frecuente); reacciones de fotosensibilidad (raras), Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo (muy raras).

Trastornos de los órganos de los sentidos: trastornos visuales (raros).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito (frecuente).

Trastornos del sistema reproductor: disfunción eréctil (frecuente).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

REF. RF27 1093 10

REG. ISP N° F-18009 1°

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMILO D 300 5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INTERACCIONES

Rasilamlo D

Un análisis farmacocinético poblacional en pacientes hipertensos no reveló ningún cambio clínicamente importante en la exposición (AUC) o la C_{max} de aliskireno, amlodipino e hidroclorotiazida en el estado estacionario en comparación con las biterapias correspondientes.

Aliskireno

El aliskireno tiene poca capacidad de interacción con otros medicamentos.

En los estudios de la farmacocinética clínica del aliskireno no se han identificado interacciones clínicamente importantes con ninguno de los compuestos que se enumeran a continuación: acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, mononitrato de isosorbida, irbesartán, digoxina, ramipril, valsartán, metformina, amlodipino, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskireno ni de esos medicamentos coadministrados.

Interacciones con el citocromo P450: El aliskireno no inhibe las isoformas del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y CYP3A), ni tampoco induce la CYP3A4. Las enzimas del sistema del citocromo P450 apenas metabolizan el aliskireno. No cabe esperar, pues, que el aliskireno afecte a la exposición sistémica de las sustancias que inhiben o inducen a dichas enzimas o que son metabolizadas por ellas.

Sustratos o inhibidores débiles de la glucoproteína P: No se han observado interacciones importantes con el atenolol, la digoxina, el amlodipino o la cimetidina. El AUC y la C_{max} de aliskireno (300 mg) en el estado estacionario aumentan en un 50 % cuando dicho fármaco se administra con atorvastatina (80 mg).

Inhibidores moderados de la glucoproteína P: La administración de ketoconazol (200 mg) con aliskireno (300 mg) aumenta en un 80 % las concentraciones plasmáticas de aliskireno (AUC y C_{max}). Los estudios preclínicos indican que la coadministración de ketoconazol y aliskireno potencia la absorción gastrointestinal de aliskireno y reduce la excreción biliar. La coadministración de una dosis oral única de 300 mg de aliskireno con 240 mg de verapamilo prácticamente duplica el AUC y la C_{max} de aliskireno. En presencia de ketoconazol o verapamilo, se prevé que las concentraciones plasmáticas de aliskireno permanecerán dentro del intervalo de valores que cabría esperar si se duplicara la dosis de aliskireno; en los ensayos clínicos comparativos, se han tolerado bien dosis de aliskireno de hasta 600 mg, que

REF: RF211093/10

REG. ISP N° F-18609/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

es el doble de la dosis terapéutica máxima recomendada. Así pues, no es preciso ajustar la dosis de aliskireno.

Inhibidores potentes de la glucoproteína P: Un estudio de interacciones farmacológicas con dosis únicas efectuado en sujetos sanos ha revelado que la administración de ciclosporina (200 y 600 mg) hace que la $C_{máx}$ y el AUC de aliskireno (75 mg) sean unas 2,5 veces y 5 veces mayores, respectivamente. En los sujetos sanos, el itraconazol (100 mg) hace que el AUC y la $C_{máx}$ de aliskireno (150 mg) sean unas 6,5 veces y 5,8 veces mayores, respectivamente. Por lo tanto, no se recomienda el uso simultáneo de estos fármacos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Furosemida: La coadministración de aliskireno y furosemida reduce el AUC y la $C_{máx}$ de la furosemida en un 28 y un 49 %, respectivamente. Así pues, a fin de evitar la posible infradosificación, se recomienda vigilar los efectos cuando se instaure o se ajuste un tratamiento con furosemida.

Potasio y diuréticos ahorradores de potasio: La experiencia de uso de otros fármacos que afectan al sistema renino-angiotensínico indica que el aliskireno puede incrementar el potasio sérico cuando se administra con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio. Se aconseja prudencia si la comedicación se considera necesaria (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Amlodipino

El amlodipino ha sido administrado sin problemas de toxicidad de forma simultánea con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, Maalox® (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Hidroclorotiazida

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Litio: Se han descrito alzas reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad con el uso simultáneo de IECA y tiazidas. No se tienen antecedentes de coadministración de aliskireno y litio. Por lo tanto, se recomienda la supervisión de las concentraciones séricas de litio durante el uso simultáneo de ambos fármacos.

Derivados del curare: Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300,5, 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Antiinflamatorios no esteroides: La coadministración de AINE (p. ej.: derivados del ácido salicílico, indometacina) puede atenuar la actividad diurética y antihipertensora del componente tiazídico de Rasilamlo D. Una hipovolemia concurrente puede provocar una insuficiencia renal aguda.

Medicamentos que afectan la concentración de potasio: El efecto hipopotasémico de los diuréticos puede acentuarse en presencia de diuréticos caluréticos, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G y derivados del ácido salicílico.

Glucósidos digitálicos: Puede sobrevenir hipopotasemia o hipomagnesemia como efecto indeseado de una tiazida, lo cual propicia el inicio de arritmias de origen digitálico.

Antidiabéticos: Podría ser necesario readaptar la dosis de insulina y de antidiabéticos orales.

Anticolinérgicos: Los anticolinérgicos (como la atropina o el biperideno, por ejemplo) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos debido aparentemente a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado gástrico.

Metildopa: En la literatura médica se ha notificado anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Colestiramina: La colestiramina reduce la absorción de diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida.

Vitamina D y sales de calcio: La administración de diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, con vitamina D o sales de calcio puede propiciar el aumento del potasio sérico.

Ciclosporina: El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones gotosas.

Carbamacepina: Los pacientes que reciben hidroclorotiazida y carbamazepina al mismo tiempo pueden padecer hiponatremia. Por lo tanto, se les debe comunicar la posibilidad de reacciones hiponatrémicas y deben ser objeto de la correspondiente observación.

Otras interacciones: La coadministración de diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, puede aumentar la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol, acrecentar el riesgo de efectos adversos debidos a la amantadina, potenciar el efecto hiperglucémico del diazóxido y también reducir la excreción renal de los fármacos citotóxicos (como la ciclofosfamida y el metotrexato) así como potenciar los efectos mielodepresores de estos últimos.

REF: RF211093/10

REG. ISP N° F-18609/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

EMBARAZO Y LACTANCIA

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Embarazo

No se tienen suficientes datos sobre el uso de aliskireno en las gestantes. El aliskireno no ha sido teratógeno ni en la rata ni en el conejo, pero otras sustancias que actúan directamente sobre el sistema renino-angiotensínico se han asociado con malformaciones fetales graves y muerte neonatal. Como cualquier otro medicamento que ejerce una acción directa sobre el SRA, el aliskireno no debe administrarse durante el embarazo, ni tampoco a las mujeres que hayan planificado quedarse embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban un fármaco activo sobre el SRA deben precaver a las mujeres fértiles contra el riesgo de utilizar dichos fármacos durante la gestación.

No se dispone de datos clínicos suficientes sobre el uso de amlodipino en las gestantes. Los estudios del amlodipino con animales han revelado signos de toxicidad para la función reproductora. Se desconoce el riesgo para el ser humano.

La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. La exposición intrauterina a diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se asocia a trombocitopenia fetal o neonatal y puede asociarse a otras reacciones adversas ya descritas en los adultos.

Rasilamlo D no debe administrarse durante la gestación, ni tampoco a mujeres que estén planificando quedarse embarazadas (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). Si una mujer se queda embarazada durante la terapia, debe suspenderse la administración de Rasilamlo D tan pronto como sea posible.

Lactancia

Se desconoce si el aliskireno o el amlodipino pasan a la leche materna. El aliskireno se excreta en la leche de las ratas lactantes. La hidroclorotiazida pasa a la leche materna.

Por consiguiente, no es prudente que las madres que amamantan tomen Rasilamlo D.

SOBREDOSIS

No se conocen casos de sobredosis con Rasilamlo D.

La manifestación más probable de una sobredosis es la hipotensión relacionada con el efecto antihipertensor de la asociación de aliskireno, amlodipino e hidroclorotiazida. En caso de hipotensión sintomática, se debe instaurar un tratamiento de apoyo.

REF: RF 211093/10

REG. ISP N° F 18609 T 1

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Si la ingestión es reciente, considérese la inducción del vómito o el lavado gástrico. Se ha visto que la administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después de la ingestión de 10 mg de amlodipino o en las dos horas posteriores a la ingestión reduce significativamente la absorción de amlodipino. El gluconato de calcio intravenoso puede ayudar a revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. No es probable que el amlodipino se elimine por diálisis, pero la hidroclorotiazida puede eliminarse por esa vía.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Propiedades farmacodinámicas e información sobre los estudios clínicos

Rasilamlo D es una asociación de tres antihipertensores que controlan la tensión arterial de los pacientes aquejados de hipertensión idiopática mediante mecanismos complementarios: el aliskireno pertenece a la clase de los inhibidores directos de la renina, el amlodipino, a la de los antagonistas del calcio y la hidroclorotiazida, a la de los diuréticos tiazídicos. Los efectos combinados de la inhibición del SRA, la vasodilatación mediada por los canales del calcio y la eliminación de cloruro de sodio provocan una reducción de la tensión arterial que es superior a la de las biterapias correspondientes.

Rasilamlo D

La administración de Rasilamlo D a pacientes hipertensos una vez al día provocó una reducción clínicamente significativa de la tensión arterial sistólica y diastólica, que se mantuvo durante todo el intervalo de administración de 24 horas. La mayor reducción de la tensión arterial con Rasilamlo D que con las biterapias respectivas fue evidente en todo momento, incluso a primeras horas de la mañana, con la supervisión ambulatoria de la tensión arterial durante un período de 24 horas.

Rasilamlo D fue objeto de un estudio clínico comparativo con tratamiento activo, aleatorizado y con doble enmascaramiento, en el que participaron 1181 pacientes, de los cuales 773 fueron clasificados como moderadamente hipertensos (TASMS: 160-180 mmHg) y 408 como gravemente hipertensos (TASMS >180 mmHg) al inicio. Muchos pacientes eran obesos (el 49 %) y más del 14 % de la población total padecía diabetes.

En dicho estudio, Rasilamlo D (en dosis de 300/10/25 mg) produjo una reducción media estadísticamente significativa de la tensión arterial (sistólica/diastólica) con respecto al inicio en los pacientes con hipertensión moderada o grave, a saber, de 37,9/20,6 mmHg frente a 31,4/18,0 mmHg con aliskireno-amlodipino (300/10 mg), de 28,0/14,3 mmHg con aliskireno-hidroclorotiazida (300/25 mg) y de 30,8/17,0 mmHg con amlodipino-hidroclorotiazida (10/25 mg). En los pacientes con hipertensión grave (TAS > 180 mmHg), la reducción de la

REF: RF211093/10

REG. ISP N° F-18609/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

tensión arterial con respecto al inicio fue de 49,5/22,5 mmHg con Rasilamlo D, frente a 38,1/17,6 mmHg con aliskireno-amlodipino (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg con aliskireno-hidroclorotiazida (300/25 mg) y 39,9/17,8 mmHg con amlodipino-hidroclorotiazida (10/25 mg). El efecto de Rasilamlo D fue evidente apenas una semana después del inicio, y la mayor parte del efecto antihipertensor se logró en el curso de las dos semanas de ajuste hasta la dosis máxima. El efecto hipotensor era independiente de la edad, el sexo, la raza, el grupo étnico o el índice de masa corporal en los pacientes con hipertensión moderada o grave.

Rasilamlo D se asoció a una reducción significativa de la actividad de la renina plasmática (del 34 %) con respecto al inicio; en cambio, la biterapia de amlodipino e hidroclorotiazida aumentó dicha actividad en un 170 %.

En un estudio de toxicidad de 28 a 54 semanas de duración, sin enmascaramiento, Rasilamlo D (300/10/25 mg) produjo una reducción media de la tensión arterial (sistólica/diastólica) de 37,3/21,8 mmHg durante las 28 a 54 semanas de tratamiento. La eficacia de Rasilamlo D se mantuvo durante un año de tratamiento sin que hubiera una mengua del efecto.

En un estudio comparativo con tratamiento activo, aleatorizado, con doble enmascaramiento y de 36 semanas de duración efectuado en ancianos hipertensos (≥ 65 años de edad), Rasilamlo D (300/10/25 mg) produjo una reducción clínicamente significativa de la TAS/TAD con respecto al inicio igual a 31,9/14,7 mmHg en los pacientes cuya tensión arterial no logró controlarse (TAS ≥ 140 mmHg) con una biterapia de aliskireno e hidroclorotiazida.

Aliskireno

El aliskireno reduce de forma prolongada y dependiente de la dosis la tensión arterial sistólica y diastólica de los pacientes hipertensos. La administración de aliskireno en dosis de 150 y 300 mg una sola vez al día redujo eficazmente la tensión arterial durante todo el intervalo de administración de 24 horas (el beneficio se mantuvo hasta las primeras horas de la mañana), con un cociente (porcentual) medio del 98 % entre las cifras de tensión diastólica registradas en el máximo y el mínimo con la dosis de 300 mg. Al cabo de dos semanas se apreciaba entre el 85 % y el 90 % del máximo efecto hipotensor. Dicho efecto se mantuvo en los pacientes tratados durante más de un año, como lo reveló la diferencia estadísticamente significativa con respecto al placebo cuatro semanas después de la retirada aleatorizada. Al cesar el tratamiento, las cifras de tensión arterial revirtieron progresivamente hasta su valor inicial en el curso de algunas semanas, sin efectos de rebote en la tensión arterial ni en la APR.

No ha habido indicios de hipotensión tras la administración de la primera dosis, ni efectos sobre la frecuencia del pulso en los pacientes de los ensayos comparativos. Rara vez la hipotensión fue excesiva (0,1 %) en los pacientes con hipertensión no complicada tratados

REF: RF21109310

REG. ISP N° F-18609

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5, 12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

con aliskireno solo. Tampoco fue frecuente (<1 %) en las politerapias a base de aliskireno y otros antihipertensores.

En los ensayos comparativos, el efecto hipotensor de la asociación de aliskireno e hidroclorotiazida, o bien de aliskireno y ramipril, resultó aditivo y las asociaciones fueron bien toleradas. La asociación de aliskireno y ramipril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) produjo una menor incidencia de tos que el ramipril solo (aliskireno/ramipril: 1,8 %; ramipril: 4,7 %). La coadministración de valsartán (un antagonista de los receptores de la angiotensina o ARA) fue bien tolerada.

La eficacia antihipertensora del aliskireno es comparable a la de otras clases de antihipertensores, como los IECA, los ARA y los antagonistas del calcio.

El aliskireno en monoterapia fue inocuo y eficaz en los pacientes diabéticos hipertensos. Asociado al ramipril, el aliskireno produjo una reducción aditiva de la tensión arterial en comparación con las monoterapias correspondientes.

Los efectos antihipertensores del aliskireno son independientes de la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el grupo étnico del paciente.

En un estudio de 3 meses realizado en 302 pacientes con diagnóstico o antecedentes de hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca leve y estable, quienes estaban recibiendo un tratamiento convencional de la insuficiencia cardíaca estable (un IECA o un ARA, un betabloqueante y, un tercio de ellos, un antagonista de la aldosterona), la adición de 150 mg de aliskireno se toleró bien. Las concentraciones de péptido natriurético de tipo B (PNB) se redujeron en un 25 % en el grupo de aliskireno en comparación con el placebo.

En un estudio de 6 meses de duración realizado en 599 pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus de tipo 2 y nefropatía, quienes estaban recibiendo 100 mg de losartán y un tratamiento antihipertensor optimado de fondo, la adición de 300 mg de aliskireno redujo de forma clínicamente importante (un 20 %) el cociente albúmina:creatinina (CAC) frente al placebo, es decir, de 58 a 46 mg/mmol. La proporción de pacientes cuyo CAC se había reducido por lo menos un 50 % desde el inicio al final del estudio fue del 24,7 % con el aliskireno y del 12,5 % con el placebo.

En un estudio de 9 meses realizado en 901 pacientes ancianos (>65 años de edad) con hipertensión sistólica idiopática se comparó la eficacia y la seguridad de un tratamiento a base de aliskireno con las de un tratamiento a base de ramipril. Ambos tratamientos (150 ó 300 mg de aliskireno al día o 5 ó 10 mg de ramipril al día) se administraron durante 36 semanas con la posibilidad de añadir hidroclorotiazida (12,5 ó 25 mg) y amlodipino (5 ó 10 mg) al tratamiento a las semanas 12 y 22, respectivamente. Durante el período de 12 semanas, la monoterapia con aliskireno redujo la tensión arterial sistólica o diastólica en unos 14,0/5,1

REF: RF211093/10 REG. ISP N° F-18609/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

mmHg y la monoterapia con ramiprilo la redujo en unos 11,6/3,6 mmHg. Las diferencias de tensión arterial sistólica y diastólica fueron estadísticamente significativas. Al cabo de 12 semanas, hubo necesidad de añadir hidroclorotiazida al tratamiento en el 46,3 % de los pacientes que recibían aliskireno y en el 55,5 % de los pacientes que recibían ramiprilo. Al cabo de 22 semanas, hubo necesidad de añadir amlodipino al tratamiento en el 11,5 % de los pacientes que recibían aliskireno y en el 15,7 % de los pacientes que recibían ramiprilo. La tolerabilidad fue comparable en ambos grupos terapéuticos, pero hubo más casos de tos con el ramiprilo que con el aliskireno (14,2 % frente a 4,4 %). El acontecimiento adverso más frecuente con el aliskireno fue la diarrea (6,6 %, frente a 5,0 % con el ramiprilo).

La seguridad y tolerabilidad gastrointestinal a largo plazo del aliskireno se evaluaron en un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo (con ramiprilo), de 54 semanas de duración, que se realizó en pacientes de por lo menos 50 años de edad con hipertensión idiopática. A juzgar por la colonoscopia, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo relativo del criterio de valoración compuesto o de los componentes individuales de dicho criterio (pólipos hiperplásicos, pólipos inflamatorios, pólipos adenomatosos y carcinoma) al cabo de un año de tratamiento diario con aliskireno (300 mg), en comparación con el tratamiento diario con ramiprilo (10 mg) con un riesgo relativo general de 1,03. La duplicación del riesgo relativo del criterio de valoración compuesto (principal criterio de valoración del estudio) se excluyó con una $p < 0,0001$. Las puntuaciones de hiperplasia de la membrana mucosa, la puntuación de displasia y la gravedad de la inflamación eran bajas al inicio y no se observaron aumentos en ninguno de los dos grupos de tratamiento. No se detectaron efectos patológicos del aliskireno en la porción colorrectal.

Amlodipino

El componente amlodipino de Rasilamlo D inhibe el ingreso transmembranario de los iones de calcio en el músculo liso vascular y cardíaco. La acción antihipertensora del amlodipino se debe a un efecto relajante directo del músculo liso vascular, que provoca una reducción de la resistencia vascular periférica y de la tensión arterial. Los datos experimentales indican que el amlodipino se fija tanto en los sitios de unión a dihidropiridinas como en los sitios de unión a compuestos no dihidropiridínicos.

Los procesos contráctiles del músculo cardíaco y del músculo liso vascular dependen del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de los miocitos a través de canales iónicos específicos.

Cuando el amlodipino se administra a la dosis terapéutica a pacientes con hipertensión, produce una vasodilatación que provoca un descenso de la tensión arterial en decúbito y en bipedestación. Dicho descenso no se acompaña de una alteración significativa de la

REF: RF211093/10

REG. ISP N° F-18609/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

frecuencia cardíaca o de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas con la administración crónica.

El efecto farmacológico se correlaciona con las concentraciones plasmáticas tanto en los pacientes jóvenes como en los ancianos.

En los pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino produjeron una disminución de la resistencia vascular renal y un aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo plasmático renal eficaz, sin alteración de la fracción filtrada o de la proteinuria.

Al igual que sucede con otros antagonistas del calcio, las evaluaciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o la implantación de un marcapasos) en los pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipino redundan generalmente en un pequeño aumento del índice cardíaco que no se acompaña de una afectación significativa de la dP/dt o de la tensión telediastólica ventricular izquierda ni del volumen telediastólico. En los estudios hemodinámicos, el amlodipino no se asoció a un efecto inótropo negativo cuando se administró en dosis terapéuticas a animales y seres humanos, incluso cuando se administró con betabloqueantes a seres humanos.

El amlodipino no altera el funcionamiento del nódulo sinoauricular, ni la conducción auriculoventricular en animales *in vivo* o en seres humanos. En los ensayos clínicos de administración de amlodipino con betabloqueantes a pacientes que padecían de hipertensión o de angina de pecho, no se observaron efectos adversos en las magnitudes electrocardiográficas.

Se ha comprobado que el amlodipino ejerce efectos clínicos beneficiosos en los pacientes que padecen angina de pecho crónica estable, angina vasoespástica o una arteriopatía coronaria documentada angiográficamente.

Hidroclorotiazida

El principal sitio de acción de los diuréticos tiazídicos es el túbulo contorneado distal de los riñones. Se ha comprobado que la corteza renal dispone de un receptor de gran afinidad que es un sitio de fijación fundamental para la acción diurética de las tiazidas y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. Las tiazidas inhiben el simportador de Na^+Cl^- , probablemente al competir por el sitio del Cl^- , con lo cual afectan los mecanismos de reabsorción de electrólitos: de forma directa, al aumentar la eliminación de sodio y cloro en grado aproximadamente equivalente, y de forma indirecta, al disminuir, gracias a la acción diurética, el volumen plasmático, con el consiguiente aumento de la actividad de la renina

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

REF: RF211093/10

REG. ISP N° F-18609/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

plasmática, la secreción de aldosterona y la eliminación urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Aliskireno

Las concentraciones plasmáticas máximas de aliskireno se alcanzan entre una 1 y 3 horas después de la absorción oral. Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de aliskireno y la exposición (AUC) a este fármaco aumentan de forma proporcional a la dosis en el intervalo de 75 a 600 mg.

La biodisponibilidad absoluta de aliskireno es del 2,6 %. Los alimentos reducen la $C_{máx}$ y la exposición (AUC), pero ejercen un efecto mínimo en la farmacodinamia, de modo que el aliskireno puede administrarse con o sin alimentos. Se alcanzan concentraciones plasmáticas estacionarias entre 5 y 7 días después de la administración de dosis únicas diarias; dichas concentraciones son casi el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

Cuando el aliskireno se administra por vía intravenosa, el volumen medio de distribución en el estado estacionario es de unos 135 litros, lo cual indica que el fármaco se disemina ampliamente por el espacio extravascular. La unión del aliskireno con proteínas plasmáticas es moderada (del 47 al 51 %) e independiente de la concentración.

Amlodipino

Cuando se administran dosis orales terapéuticas de amlodipino solo, el monofármaco alcanza su concentración plasmática máxima en 6 a 12 horas. Su farmacocinética es linear en el intervalo de dosis terapéuticas de 5 a 10 mg.

Se calcula que su biodisponibilidad absoluta es de entre el 64 y el 80 %. La ingestión de alimentos no afecta la biodisponibilidad de amlodipino.

El volumen de distribución es de unos 21 l/kg. Los estudios del amlodipino *in vitro* han revelado que cerca del 97,5 % del fármaco circulante se fija a proteínas plasmáticas. En los pacientes hipertensos, aproximadamente el 93 % del amlodipino circulante se fija a proteínas plasmáticas.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

REF. RF211093/10

REG. ISP N.º 18609/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida se absorbe rápidamente tras la administración oral (T_{max} de 2 horas aproximadamente). La cinética de distribución y de eliminación se describe generalmente como una función de disminución biexponencial, con una semivida terminal de entre 6 y 15 horas.

El incremento del AUC medio es lineal y proporcional a la dosis en el intervalo terapéutico. La cinética de hidroclorotiazida permanece inalterada con la administración múltiple, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. El volumen de distribución aparente es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (entre un 40 % y un 70 %), principalmente a la albúmina. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos (alrededor de tres veces más que en el plasma).

La coadministración de alimentos aumenta o, por el contrario, reduce la disponibilidad sistémica de hidroclorotiazida en comparación con la administración en ayunas. La magnitud de estos efectos es pequeña y carece de importancia clínica.

Rasilamlo D

Tras la administración oral de un comprimido de dosis fijas de aliskireno, amlodipino e hidroclorotiazida, se alcanzan concentraciones máximas de aliskireno en un plazo de 1 ó 2 horas, de amlodipino, en 8 horas, y de hidroclorotiazida, en 2 ó 3 horas. La velocidad y el grado de absorción de aliskireno, amlodipino e hidroclorotiazida tras la administración de un comprimido de dosis fijas son similares a las que se logran con las formas farmacéuticas individuales.

Un estudio sobre el efecto de los alimentos en el que los comprimidos de dosis fijas de 300/10/25 mg se administraron con un alimento convencional rico en grasas, reveló que los alimentos disminuyen la velocidad y el grado de absorción de aliskireno en grado similar a cuando se administra una monoterapia de aliskireno. Los alimentos no afectan la farmacocinética de amlodipino o de hidroclorotiazida en los comprimidos de dosis fijas.

Metabolismo y eliminación

Aliskireno

La semivida de eliminación media es de unas 40 horas (varía entre 34 y 41 horas). El aliskireno se elimina principalmente como compuesto inalterado en las heces (78 %). Se metaboliza cerca del 1,4 % de la dosis oral total. La CYP3A4 es la enzima responsable de dicho metabolismo. Tras la administración oral se recupera en la orina cerca del 0,6 % de la

REF: RF211093/10 REG. ISP N° F-18609/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

dosis, y luego de la administración intravenosa, la depuración (*clearance*) plasmática media es aproximadamente igual a 9 l/h.

Amlodipino

Una gran proporción de amlodipino (cerca del 90 %) se convierte en metabolitos inactivos en el hígado, de los cuales el 60 % se elimina en la orina junto con el 10 % del compuesto original.

El amlodipino se elimina del plasma de forma bifásica y tiene una semivida de eliminación terminal de entre 30 y 50 horas. Alcanza una concentración plasmática estacionaria al cabo de 7 u 8 días de administración continua.

Hidroclorotiazida

La biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es de entre el 60 y el 80 % tras la administración oral; más del 95 % de la dosis absorbida se excreta en la orina como compuesto inalterado.

Características en los pacientes

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

La farmacocinética de aliskireno no se altera significativamente en los pacientes con enfermedad hepática entre leve y grave. Por lo tanto, no se requiere un ajuste posológico inicial de aliskireno en los pacientes con insuficiencia hepática entre leve y grave.

Al igual que otros antagonistas de los canales del calcio, la depuración de amlodipino se reduce entre un 40 y un 60 % en los pacientes con insuficiencia hepática.

Rasilamlo D está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave a causa de la hidroclorotiazida (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Disfunción renal

Se estudió la farmacocinética de aliskireno en pacientes que presentaban grados diversos de insuficiencia renal. Los AUC y $C_{máx}$ relativos del aliskireno en los individuos con insuficiencia renal eran entre 0,8 y dos veces mayores que los valores de los individuos sanos tras la administración de dosis únicas y en el estado estacionario. No obstante, los cambios observados no se correlacionaban con la gravedad de la insuficiencia renal. No es necesario el

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

REF: RF211093/10

REG. ISP N° F-18609/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ajuste posológico inicial de aliskireno en los pacientes con insuficiencia renal entre leve y grave, pero se debe tener cuidado en la insuficiencia renal grave.

La insuficiencia renal no afecta de forma significativa a la farmacocinética del amlodipino.

Como cabe esperar de un compuesto que se elimina casi exclusivamente por vía renal, la función renal afecta considerablemente a la cinética de la hidroclorotiazida.

Por lo tanto, no se recomienda la administración de Rasilamlo D a pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min, véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la farmacocinética de Rasilamlo D en los pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

No es necesario el ajuste posológico inicial de aliskireno en los pacientes ancianos.

El amlodipino alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas en un plazo similar en los pacientes ancianos y los pacientes jóvenes. En los pacientes ancianos, la depuración de amlodipino tiende a decaer y ello aumenta el AUC y la semivida de eliminación.

No existen datos específicos acerca del efecto de la hidroclorotiazida en los pacientes geriátricos.

No es necesario el ajuste de la dosis inicial de Rasilamlo D en los pacientes ancianos.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

No se han realizado estudios preclínicos de toxicidad con Rasilamlo D, pues dichos estudios ya se han efectuado con los componentes individuales.

Los efectos adversos de las asociaciones de aliskireno-hidroclorotiazida o de aliskireno-amlodipino ya se han descrito en estudios preclínicos. Ambas asociaciones fueron generalmente bien toleradas por las ratas. Los resultados de los estudios de toxicidad oral de 2 y 13 semanas de duración son equivalentes a los obtenidos con los componentes individuales.

Los estudios de seguridad farmacológica efectuados con el aliskireno no revelaron efectos adversos en las funciones del sistema nervioso central, respiratoria o cardiovascular. Las observaciones realizadas durante los estudios de toxicidad con dosis repetidas en animales concuerdan con el conocido potencial de irritación local o los efectos farmacológicos previstos del aliskireno. No se detectaron signos de potencial cancerígeno del aliskireno en un estudio de dos años de duración realizado en ratas ni en otro de seis meses de duración

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF: RF211093/10

REG. ISP N° F-18609/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

efectuado en ratones transgénicos. El adenoma de colon y el adenocarcinoma de ciego descritos en ratas con la dosis de 1500 mg/kg/día no fueron estadísticamente significativos. Los resultados de un estudio de toxicidad oral realizado posteriormente en monos tíñes durante 104 semanas revelaron una ausencia de alteraciones histopatológicas relacionadas con el tratamiento en el tracto gastrointestinal con dosis de 10 y 20 mg/kg/día. El aliskireno careció de poder mutágeno, toxicidad embriofetal o poder teratógeno. La fecundidad y el desarrollo prenatal y posnatal no se afectaron en las ratas.

Se dispone de sólidos datos sobre la inocuidad preclínica y clínica del amlodipino. Los estudios realizados en ratones durante dos años no han evidenciado efectos cancerígenos del amlodipino, ni los estudios de mutagenia han revelado efectos génicos o cromosómicos relacionados con el fármaco. El amlodipino no afectó a la fecundidad de las ratas ni se tienen indicios de que sea teratógeno o tóxico para el embrión o el feto en dosis superiores a la dosis humana máxima recomendada.

Entre los estudios preclínicos que avalan la administración de la hidroclorotiazida al ser humano figuran ensayos de genotoxicidad *in vitro* y estudios de toxicidad para la función reproductora y del poder cancerígeno en los roedores. Se dispone de cuantiosos datos clínicos sobre la hidroclorotiazida y dicha información se reproduce en los apartados respectivos.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Conservar en el envase original (todas las dosis farmacéuticas) y proteger de la luz (150/5/12,5 mg) y a temperatura inferior a 30 °C

Rasilamlo D no debe utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Rasilamlo D debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ninguna en especial.

REF: RF211093/10

REG. ISP N° F-18609/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RASILAMLO D 300/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fabricante: Novartis Pharma Stein A. G., Stein, Suiza

Prospecto internacional

Información publicada en: julio de 2010

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza.