

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 1
Rasilamlo

Departamento de registro farmacéutico

**RASILAMLO®
(hemifumarato de aliskireno/besilato de amlodipino)**

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

Prospecto internacional

Autor del IPL:	Kumari Priyanka S.
Autor de la BPI:	Caroline Boulton
Aprobación por el GLC:	5 de octubre de 2009, modificado el 10 de diciembre del 2009
Fecha de distribución:	17 de diciembre de 2009
Número de referencia:	2009-PSB/GLC-0241-s
Versión del documento:	Definitiva

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 2
Rasilamlo

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Rasilamlo®

Asociación de un inhibidor de la renina (aliskireno) con un derivado dihidropiridínico (amlodipino).

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos con película

Principios activos

Los principios activos son:

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

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

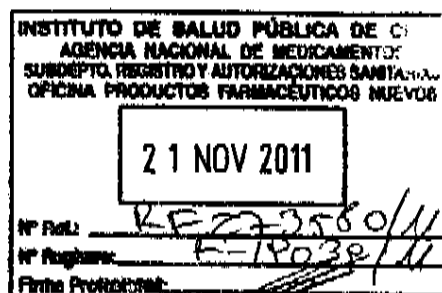
Está disponible en cuatro dosis farmacéuticas. Un comprimido de Rasilamlo contiene:

- 150 mg de hemifumarato de aliskireno (como base) y 5 mg de besilato de amlodipino (como base)
- 150 mg de hemifumarato de aliskireno (como base) y 10 mg de besilato de amlodipino (como base)
- 300 mg de hemifumarato de aliskireno (como base) y 5 mg de besilato de amlodipino (como base)
- 300 mg de hemifumarato de aliskireno (como base) y 10 mg de besilato de amlodipino (como base)

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

Excipientes

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 3
Rasilamlo

Comprimidos recubiertos con película de 150 mg/10 mg: Celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio (E 171), macrogol, talco y óxido de hierro amarillo (E 172)

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

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

Las formas galénicas pueden variar de unos países a otros.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión

- Rasilamlo está indicado como tratamiento inicial de pacientes hipertensos que probablemente necesiten varios fármacos para controlar la tensión arterial.
- Rasilamlo está indicado en pacientes cuya tensión arterial no se controla satisfactoriamente sólo con aliskireno o sólo con amlodipino (u otro antagonista del calcio dihidropiridínico).
- Rasilamlo está indicado como tratamiento de sustitución en los pacientes que ya estén recibiendo aliskireno y amlodipino en comprimidos separados y en las mismas dosis.

Rasilamlo puede administrarse junto con otros antihipertensores.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**Posología**

La dosis recomendada de Rasilamlo es un comprimido al día; las cuatro dosis farmacéuticas figuran en el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN: Rasilamlo debe tomarse por vía oral.

Rasilamlo puede tomarse sin tener en cuenta las comidas.

El efecto antihipertensor es muy manifiesto al cabo de 1 semana y se acerca a su máximo en torno a las 2 semanas. Si la tensión arterial sigue sin normalizarse al cabo de 2 a 4 semanas de tratamiento, se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 300 mg de aliskireno y 10 mg de amlodipino. La posología debe individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 4
Rasilamlo

Sea cual sea la dosis del fármaco que estuvieran recibiendo en monoterapia, los pacientes que sustituyan esta por el tratamiento con Rasilamlo presentarán mayores reducciones de la tensión arterial con la asociación farmacéutica.

Población destinataria general**Tratamiento inicial**

Para el tratamiento inicial de pacientes hipertensos con pocas probabilidades de controlar la tensión arterial con un solo fármaco, generalmente se recomienda como dosis inicial 150 mg/5 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 300 mg/10 mg una vez al día.

Pacientes en los que la monoterapia no es suficiente

En los pacientes cuya tensión arterial no descienda suficientemente con el aliskireno o el amlodipino (u otro antagonista del calcio dihidropiridínico) en monoterapia se puede cambiar a la biterapia con Rasilamlo.

En los pacientes que presenten reacciones adversas que limiten la dosis de alguno de los componentes se puede cambiar a la presentación de Rasilamlo que contenga una dosis farmacéutica más baja de dicho componente para lograr reducciones similares de la tensión arterial.

Pacientes tratados satisfactoriamente con aliskireno y amlodipino en comprimidos por separado

Los pacientes que ya estén recibiendo aliskireno y amlodipino en comprimidos por separado pueden pasar a tomar un solo comprimido de Rasilamlo que contenga la misma dosis de cada componente.

Poblaciones especiales**Disfunción renal**

No es preciso ajustar la dosis inicial en pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Se debe proceder con prudencia en los pacientes hipertensos con disfunción renal grave, ya que no hay información sobre la toxicidad de Rasilamlo en esta población.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto Internacional

17 de diciembre de 2009

Página 5
Rasilamlo**Disfunción hepática**

En los pacientes con insuficiencia hepática disminuye la depuración del amlodipino, lo que determina un aumento del AUC del 40-60 % aproximadamente. Por consiguiente, se debe proceder con prudencia al administrar Rasilamlo a pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de Rasilamlo en niños y adolescentes (menores de 18 años), por lo que no se recomienda administrar Rasilamlo en esta población.

Pacientes geriátricos

No es preciso ajustar la dosis inicial en los pacientes de edad avanzada.

CONTRAINDICACIONES

~~Ninguna~~

Antecedentes de hipersensibilidad a aliskireno, amlodipino, otras dihidropiridinas o a alguno de los excipientes

El uso concomitante de aliskireno con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la glicoproteína P (gpP), y otros inhibidores potentes de la gpP (quinidina, verapamilo) está contraindicado

Embarazo

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

En caso de diarrea grave y persistente, debe interrumpirse el tratamiento con Rasilamlo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Hipersensibilidad

No debe utilizarse Rasilamlo en pacientes con hipersensibilidad conocida al aliskireno, al amlodipino (u otros derivados dihidropiridínicos) o a cualquiera de los excipientes.

Embarazo

No se dispone de información suficiente acerca del uso del aliskireno en la embarazada. El aliskireno no era teratógeno en ratas ni en conejos. Sin embargo, otras sustancias que actúan

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 6
Rasilamlo

directamente sobre el sistema renina-angiotensina (SRA) se han asociado a graves malformaciones fetales y a muerte del neonato. Como con cualquier medicamento que actúe directamente sobre el SRA, no debe utilizarse el aliskireno durante el embarazo ni en mujeres que estén planeando quedarse embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban fármacos que actúen sobre el SRA deberán informar a las mujeres en edad de procrear del riesgo que puede entrañar tomarlos durante el embarazo.

No hay experiencia clínica del uso del amlodipino durante el embarazo. En los estudios en animales se ha observado toxicidad para la reproducción. No se conoce el posible riesgo para el ser humano.

No debe utilizarse Rasilamlo durante el embarazo ni en mujeres que estén planeando quedarse embarazadas. Si se diagnostica un embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse la toma de Rasilamlo lo antes posible.

Pacientes con hiponatremia o hipovolemia

En pacientes con un SRA activado, como los que tienen una acentuada hipovolemia o hiponatremia (por ejemplo, los que reciben altas dosis de diuréticos) puede producirse una hipotensión sintomática. Se debe corregir la hipovolemia o la hiponatremia antes de administrar Rasilamlo, o bien debe iniciarse el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

En pacientes con hipertensión no complicada que recibieron Rasilamlo en ensayos comparativos de corta duración, la incidencia de hipotensión fue baja (0,2 %).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con disfunción renal entre leve y moderada ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{FG} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (véase los apartados 4 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y 11.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

No se ha estudiado Rasilamlo en pacientes hipertensos con disfunción renal grave (creatinina $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ en mujeres y $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ en hombres y/o FG estimada $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular. Otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden elevar las concentraciones de potasio, de creatinina sérica y de nitrógeno ureico en sangre en estos pacientes, y cabe prever un efecto similar con Rasilamlo. Se debe proceder con prudencia cuando se utiliza Rasilamlo en pacientes hipertensos con disfunción renal grave, ya que no hay información sobre la toxicidad en esta población.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 7
Rasilamlo**Estenosis de la arteria renal**

No se dispone de datos sobre el uso de Rasilamlo en casos de estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o de estenosis en pacientes mononéfricos.

Disfunción hepática

Como ocurre con otros antagonistas del calcio, la depuración del amlodipino disminuye en pacientes con insuficiencia hepática. Por consiguiente, se debe proceder con precaución al administrar Rasilamlo a pacientes con disfunción hepática.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como con todos los demás vasodilatadores, se debe tener especial precaución cuando se utiliza el amlodipino en pacientes aquejados de estenosis aórtica o mitral o de miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Insuficiencia cardíaca

En general, los antagonistas del calcio, entre ellos el amlodipino, deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA)).

Administración concurrente de ciclosporina A

No se recomienda la administración concurrente de aliskireno y de ciclosporina, un inhibidor potente de la glucoproteína P (véase el apartado 8 INTERACCIONES).

REACCIONES ADVERSAS**Rasilamlo**

Se ha administrado Rasilamlo a más de 2800 pacientes en ensayos clínicos terminados; de ellos, 372 lo recibieron durante un año o más. El tratamiento con Rasilamlo se toleró bien en dosis de hasta 300 mg/10 mg, con una incidencia general de reacciones adversas similar a la de sus componentes en monoterapia y a la del placebo. La incidencia de reacciones adversas no mostró ninguna asociación con el sexo, la edad, el índice de masa corporal la raza o el origen étnico. No se observaron reacciones adversas nuevas ocurridas específicamente con Rasilamlo aparte de las que ya se sabía que se asocian a cada uno de sus componentes en monoterapia. Las reacciones adversas eran generalmente leves y transitorias. En un ensayo aleatorizado, doblemente enmascarado y comparativo con placebo, llevado a cabo en 1688 pacientes con hipertensión leve

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 8
Rasilamlo

o moderada, hubo que interrumpir el tratamiento por una reacción adversa clínica en el 1,7 % de los pacientes tratados con Rasilamlo, frente al 1,5 % de los que recibieron placebo.

El edema periférico es una reacción adversa conocida (y dependiente de la dosis) del amlodipino, pero no del aliskireno. En todos los ensayos de corta duración doblemente enmascarados y comparativos con placebo o con tratamiento activo, la incidencia de edema era menor o igual con Rasilamlo que con las dosis correspondientes de amlodipino.

Otras reacciones adversas que pueden producirse con los componentes individuales

Reacciones adversas notificadas anteriormente con alguno de los dos componentes pueden también producirse con Rasilamlo, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Aliskireno

El tratamiento con aliskireno se toleró bien, con una incidencia general de reacciones adversas similar a la del placebo hasta 300 mg. Las reacciones adversas eran en general leves y transitorias, y sólo en casos infrecuentes obligaron a interrumpir el tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea. Durante el tratamiento con aliskireno se observaron otras reacciones adversas, como exantema y angioedema. En los ensayos clínicos comparativos se observó raramente un angioedema durante el tratamiento con aliskireno, con una frecuencia similar a la del placebo o el tratamiento con hidroclorotiazida. Ante cualquier signo indicativo de reacción alérgica (en particular dificultad para respirar o para tragar, o hinchazón del rostro, las extremidades, los ojos, los labios o la lengua), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y consultar al médico. La incidencia de tos era similar en los pacientes que recibieron placebo (0,6 %) y en los tratados con aliskireno (0,9 %).

Hemoglobina y hematocrito: Se observaron pequeños descensos de la hemoglobina y el hematocrito (descensos medios aproximados de 0,05 mmol/l y de 0,16 en el porcentaje de volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a anemia. Este efecto se observa también con otros fármacos que actúan sobre el SRA, como los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina.

Potasio sérico: Las elevaciones del potasio sérico eran de escasa entidad e infrecuentes en pacientes con hipertensión esencial tratados con aliskireno solo (0,9 % frente a 0,6 % con el placebo). Sin embargo, en un estudio en el que se administraron conjuntamente aliskireno y un IECA a una población diabética, el aumento del potasio sérico fue más frecuente (5,5 %). Por consiguiente, como con cualquier fármaco que actúe sobre el SRA, está indicado vigilar

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 9
Rasilamlo

sistemáticamente los electrolitos y la función renal en los pacientes diabéticos que estén tomando aliskireno.

Experiencia de uso desde la comercialización del medicamento: Edema periférico (frecuencia desconocida).

Amlodipino

Otras reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos con amlodipino en monoterapia, independientemente de su asociación causal con el medicamento en estudio, fueron las siguientes:

Cardiovasculares: arritmia (incluye bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), vasculitis, síncope, hipotensión.

Del sistema nervioso central y periférico: neuropatía periférica, temblor, mareos, disgeusia, cefalea, parestesias, somnolencia.

Gastrointestinales y hepatobiliares: gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis, alteración del ritmo intestinal, elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis, dispepsia, náuseas o vómitos, epigastralgia, diarrea, sequedad de boca.

Generales: malestar, aumento de peso, pérdida de peso, hipersensibilidad, astenia, dolor torácico no cardíaco.

Hematopoyéticas: leucopenia, trombocitopenia.

Del aparato locomotor: artralgias, mialgias, espasmos musculares.

Psiquiátricas: alteraciones del humor, insomnio.

Del aparato respiratorio: rinitis, disnea, tos.

De la piel y sus anejos: alopecia, angioedema, exantema, eritema multiforme, púrpura, alteración de la pigmentación cutánea, urticaria, hiperhidrosis, prurito.

De los órganos de los sentidos: acúfenos, trastorno de la visión

Del aparato urinario: aumento de la frecuencia miccional, nicturia, trastorno de la micción, polaquiuria.

Metabólicas y nutricionales: hiperglucemia, sed.

Del aparato reproductor: impotencia, ginecomastia.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 10
Rasilamlo**Interacciones****Rasilamlo**

La administración concurrente de aliskireno y amlodipino no modifica sustancialmente la exposición farmacocinética (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) del estado de equilibrio de ninguno de los componentes en voluntarios sanos.

Aliskireno

El aliskireno tiene un bajo potencial de interacción con otros fármacos.

Los compuestos que se han investigado en los estudios de farmacocinética clínica del aliskireno son los siguientes: acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, 5-mononitrato de isosorbida, irbesartán, digoxina, ramipril, valsartán, metformina, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida, y no se han identificado interacciones de trascendencia clínica. En consecuencia, no es preciso ajustar la dosis de aliskireno ni la de estos fármacos cuando se administran conjuntamente.

Interacciones con el CYP 450: El aliskireno no inhibe las isoenzimas del citocromo P450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y CYP3A), no induce la isoenzima CYP3A4, y es metabolizado mínimamente por las isoenzimas del citocromo P450. Por consiguiente, no se prevé que el aliskireno afecte a la exposición sistémica de sustancias que inhiben estas isoenzimas, las inducen o son metabolizadas por ellas.

Interacciones con la glucoproteína P

Estudios *in vitro* indican que la glucoproteína P (gpP), codificada por *MDR1*, es el principal transportador de expulsión implicado en la absorción y la disposición del aliskireno. La posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas localizadas en la gpP dependerá en gran medida del grado de inhibición de este transportador.

Sustratos o inhibidores débiles de la gpP: No se han observado interacciones de interés con atenolol, digoxina, amlodipino o cimetidina. Cuando se administra con atorvastatina (80 mg), el AUC y la C_{max} del estado de equilibrio del aliskireno (300 mg) aumentan un 50 %

Inhibidores moderados de la gpP: La coadministración de ketoconazol (200 mg) y aliskireno (300 mg) eleva en un 80 % las concentraciones plasmáticas de aliskireno (AUC y C_{max}). Estudios preclínicos indican que la coadministración de estos dos fármacos aumenta la absorción gastrointestinal del aliskireno y reduce su excreción biliar. La coadministración de una dosis oral única de 300 mg de aliskireno y de 240 mg de verapamilo multiplicó aproximadamente por 2 el AUC y la C_{max} del aliskireno. Se piensa que la variación de la concentración plasmática de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto Internacional

17 de diciembre de 2009

Página 11
Rasilamlo

aliskireno en presencia de ketoconazol o verapamilo se encontrará dentro de los límites de lo que se obtendría si se duplicara la dosis de aliskireno; en ensayos clínicos comparativos se toleraron bien dosis de aliskireno de hasta 600 mg, es decir, el doble de la mayor dosis terapéutica recomendada. ~~Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskireno.~~ **Sin embargo, es de esperar que las concentraciones tisulares aumenten más que las concentraciones plasmáticas. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskireno se administre con ketoconazol u otros inhibidores moderados de la gpP (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).**

Inhibidores potentes de la gpP: Un estudio de interacción farmacológica de una sola dosis en sujetos sanos mostró que la ciclosporina (200 y 600 mg) multiplica la C_{max} del aliskireno (75 mg) por 2,5 aproximadamente, y el AUC por 5 aproximadamente. Por consiguiente, no se recomienda utilizar simultáneamente ambos fármacos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Furosemida: Cuando se coadministran aliskireno y furosemida, el AUC y la C_{max} de la furosemida se reducen en un 28 % y un 49 %, respectivamente. Por consiguiente, se recomienda vigilar los efectos al comenzar el tratamiento con furosemida y al ajustarlo, para evitar la administración de dosis demasiado bajas.

Potasio y diuréticos ahorradores de potasio: Basándose en la experiencia con el uso de otros fármacos que afectan al SRA, la administración concurrente de aliskireno y de los fármacos siguientes puede elevar el potasio sérico: diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal de mesa que contengan potasio. Si se considera necesario coadministrarlos, se deberá proceder con precaución (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Amlodipino

En monoterapia, el amlodipino se ha administrado de forma segura con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, IECA, nitratos de acción prolongada, 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.

EMBARAZO Y LACTANCIA**Embarazo**

No se dispone de información suficiente acerca del uso del aliskireno en la embarazada. El aliskireno no era teratógeno en ratas ni en conejos. Sin embargo, otras sustancias que actúan directamente sobre el SRA se han asociado a graves malformaciones fetales y a muerte del neonato. Como es el caso de cualquier fármaco que actúe directamente sobre el SRA, no debe

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 12
Rasilamlo

utilizarse el aliskireno durante el embarazo ni en mujeres que estén planeando quedarse embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban fármacos que actúen sobre el SRA deberán informar a las mujeres en edad de procrear del riesgo que puede entrañar tomarlos durante el embarazo.

No hay experiencia clínica del uso del amlodipino durante el embarazo. En estudios en animales se ha observado toxicidad para la reproducción. No se conoce el posible riesgo para el ser humano.

No debe utilizarse Rasilamlo durante el embarazo ni en mujeres que estén planeando quedarse embarazadas. Si se diagnostica un embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse la toma de Rasilamlo lo antes posible.

Lactancia

No se sabe si el aliskireno o el amlodipino se excretan en la leche materna humana. El aliskireno se excreta en la leche de ratas lactantes.

Por consiguiente, las mujeres que estén amamantando no deben utilizar Rasilamlo.

SOBREDOSIS

No hay experiencia con sobredosis de Rasilamlo.

La manifestación más probable de la sobredosis sería la hipotensión relacionada con el efecto antihipertensor del aliskireno y el amlodipino. Si aparece hipotensión sintomática, debe instaurarse un tratamiento sintomático.

La sobredosis de amlodipino puede causar vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se han notificado casos de hipotensión sistémica pronunciada y potencialmente prolongada, incluso con choque (*shock*) y muerte del paciente, durante el tratamiento con amlodipino.

Se ha comprobado que la administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después de la ingestión de amlodipino (10 mg) o en las dos horas siguientes reduce significativamente la absorción del fármaco. En algunos casos puede ser útil el lavado gástrico. El gluconato de calcio por vía intravenosa puede ayudar a revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio. Es poco probable que pueda eliminarse el amlodipino mediante diálisis.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 13
Rasilamlo**FARMACOLOGÍA CLÍNICA****Propiedades farmacodinámicas****FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL****Rasilamlo**

El uso de una biterapia con aliskireno y amlodipino se basa en las acciones de estos dos fármacos sobre dos sistemas distintos, pero complementarios, que regulan la tensión arterial. Los antagonistas del calcio bloquean los canales del calcio para evitar la entrada de este ion en los miocitos del músculo liso de la pared vascular, con lo que evitan la contracción de dichos miocitos y la vasoconstricción. Los inhibidores de la renina suprimen la actividad enzimática de la renina y bloquean así la síntesis de angiotensina II, principal molécula efectora del SRA. La angiotensina II causa vasoconstricción y reabsorción de sodio y agua. Por consiguiente, el amlodipino inhibe directamente la vasoconstricción y reduce la resistencia vascular, y el aliskireno, al controlar la síntesis de angiotensina II, puede también inhibir la vasoconstricción, pero además desplaza el equilibrio del agua y el sodio hacia los niveles necesarios para que se den las condiciones de una tensión arterial normal. La acción combinada del aliskireno y el amlodipino sobre estos dos factores fundamentales de la regulación de la TA (la vasoconstricción y los efectos hipertensores mediados por el SRA) produce efectos antihipertensores más eficaces que los observados con la monoterapia.

En los pacientes hipertensos, la administración de Rasilamlo una vez al día logró reducciones clínicamente significativas, y dependientes de la dosis, de la tensión sistólica y diastólica que se mantuvieron durante todo el intervalo posológico de 24 horas.

Al cabo de una semana de tratamiento, Rasilamlo logra mayores reducciones de la tensión arterial que la monoterapia con cualquiera de sus componentes, y su efecto se acerca al máximo a las dos semanas. La reducción de la tensión arterial se mantenía durante el tratamiento prolongado, y era independiente de la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el origen étnico.

Se estudió Rasilamlo en varios ensayos comparativos con placebo y con tratamiento activo y en ensayos a largo plazo en los que participaron un total de 5570 pacientes con hipertensión entre leve y moderada (tensión diastólica entre 90 mm Hg y 109 mm Hg).

El estudio fundamental («pivotal») de eficacia era un ensayo multifactorial comparativo con placebo en el que participaron 1688 pacientes aleatorizados con hipertensión entre leve y moderada. La mayoría tenían menos de 65 años. Un gran número de ellos eran obesos (46 %) o padecían síndrome metabólico (46 %), y más del 10 % eran diabéticos. La mayoría eran de raza blanca, con una representación de hasta el 20 % de varios grupos étnicos, entre ellos, hispanos o latinos. Aproximadamente el 20 % de los pacientes eran negros.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 14
Rasilamlo

En este estudio, Rasilamlo en dosis comprendidas entre 150 mg/5 mg y 300 mg/10 mg, dio lugar a reducciones medias, y dependientes de la dosis, de la tensión arterial (sistólica/diastólica) comprendidas entre 20,6/14,0 mm Hg y 23,9/16,5 mm Hg, respectivamente, frente a 6,8/5,4 mm Hg con el placebo, en una población de pacientes con una tensión arterial media de 157,3/99,7 mm Hg al inicio. En una subpoblación de pacientes con hipertensión en estadio 2 (TAS \geq 160 mm Hg o TAD \geq 100 mm Hg), la reducción de la tensión arterial respecto al inicio estuvo comprendida entre 25,0/15,0 y 26,7/17,5 mm Hg entre los tratados con Rasilamlo. Con estas asociaciones posológicas, las reducciones de la tensión arterial eran significativamente mayores que con las dosis respectivas de aliskireno y placebo. La administración de Rasilamlo se asoció a un descenso (del 55-68 %) de la actividad de la renina plasmática (ARP) respecto al inicio, mientras que la de amlodipino se asoció a un aumento (del 59-73 %). Se observó una reducción similar de la ARP con el aliskireno en monoterapia. No se observaron efectos significativos de Rasilamlo sobre el lipidograma, la glucemia o el peso corporal.

Cuando se administró como tratamiento inicial, Rasilamlo en dosis comprendidas entre 150 mg/5 mg y 300 mg/10 mg logró tasas de control de la tensión arterial sistólica/diastólica (es decir, $<$ 140/90 mm Hg) significativamente mayores que las monoterapias respectivas y comprendidas entre el 49,2 % con 150 mg/5 mg y el 68,3 % con 300 mg/10 mg. En total, en el 84,7 % de los pacientes que recibieron Rasilamlo, 300 mg/10 mg, la tensión arterial diastólica descendió por debajo de 90 mm Hg o se redujo \geq 10 mm Hg respecto del valor inicial.

La eficacia de Rasilamlo se mantuvo durante un año de tratamiento sin signos de disminución del efecto.

En un estudio en 820 pacientes aleatorizados que no respondían satisfactoriamente al tratamiento con 300 mg de aliskireno, la asociación de 300 mg de aliskireno y 10 mg de amlodipino logró reducciones medias de la tensión arterial sistólica y diastólica de 18,0 mm Hg y 13,1 mm Hg, respectivamente, que eran significativamente mayores que las obtenidas con el aliskireno (300 mg) en monoterapia. También la asociación en dosis de 300 mg/5 mg logró una reducción significativamente mayor de la tensión arterial que la monoterapia con 300 mg de aliskireno.

En un estudio en 847 pacientes aleatorizados que no respondían suficientemente al tratamiento con 10 mg de amlodipino, la asociación de 300 mg de aliskireno y 10 mg de amlodipino logró una reducción media de la tensión arterial sistólica y diastólica de 14,4 y 11,0 mm Hg, respectivamente, que era significativamente superior a la obtenida con 10 mg de amlodipino en monoterapia. También la asociación en dosis de 150 mg/10 mg logró una reducción de la tensión arterial significativamente mayor que la obtenida con 10 mg de amlodipino en monoterapia. En otro estudio llevado a cabo en 545 pacientes aleatorizados que no respondían suficientemente al tratamiento con 5 mg de amlodipino, la asociación de 150 mg de aliskireno y 5 mg de amlodipino

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 15
Rasilamlo

logró una reducción de la tensión arterial de 11,0/8,5 mm Hg, frente a 9,6/8,0 mm Hg con 10 mg de amlodipino, y se asoció a una menor incidencia de edema periférico.

Aliskireno

En los pacientes hipertensos, el aliskireno causa una reducción de la tensión arterial sistólica y diastólica duradera y dependiente de la dosis. Con la administración una vez al día de aliskireno en dosis de 150 mg y 300 mg se lograba una reducción eficaz de la tensión arterial durante todo el intervalo posológico de 24 horas (el efecto se mantenía en las primeras horas de la mañana), con un cociente mín.-máx. medio del 98 % para la respuesta de la tensión diastólica a la dosis de 300 mg. Al cabo de 2 semanas de tratamiento se había alcanzado entre el 85 % y el 90 % del máximo efecto hipotensor. El efecto hipotensor se mantuvo en pacientes tratados durante un máximo de un año, como quedó demostrado por la diferencia estadísticamente significativa respecto al placebo 4 semanas después de la suspensión aleatorizada del tratamiento. Al cesar el tratamiento, la tensión arterial fue regresando gradualmente a los niveles iniciales a lo largo de varias semanas, sin signos de un efecto de rebote en la tensión arterial o la ARP.

No se han registrado signos de hipotensión de la primera dosis ni efectos sobre la frecuencia del pulso en pacientes tratados en ensayos comparativos. La hipotensión excesiva fue una observación infrecuente (0,1 %) en pacientes con hipertensión no complicada tratada sólo con aliskireno. También la hipotensión era infrecuente (<1 %) durante el tratamiento con asociaciones de otros antihipertensores.

En estudios comparativos, el efecto hipotensor del aliskireno asociado a hidroclorotiazida o a ramipril era aditivo, y las asociaciones se toleraron bien. Con la asociación de aliskireno y del IECA ramipril se registró una menor incidencia de tos que con ramipril solo (1,8 % con aliskireno/ramipril y 4,7 % con ramipril). La administración junto con valsartán, antagonista de los receptores de la angiotensina II, se toleraba bien.

El aliskireno tiene una eficacia hipotensora comparable a la de otras clases de antihipertensores, como los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los antagonistas del calcio.

En pacientes diabéticos e hipertensos, la monoterapia con aliskireno era segura y eficaz. Asociado al ramipril, el aliskireno logró reducciones de la tensión arterial mayores que con los respectivos componentes en monoterapia.

Los efectos antihipertensores del aliskireno eran independientes de la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el origen étnico.

En un estudio de 3 meses en 302 pacientes con diagnóstico actual o antecedentes de hipertensión e insuficiencia cardiaca estable de grado leve, todos los cuales estaban recibiendo el tratamiento

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 16
Rasilamlo

de referencia para la insuficiencia cardiaca estable (un IECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II, un betabloqueante y, en una tercera parte de los pacientes, un antagonista de la aldosterona), se toleró bien la adición de 150 mg de aliskireno. Las concentraciones del péptido natriurético de tipo B se redujeron un 25 % en el grupo del aliskireno, comparado con el del placebo.

En un estudio de 6 meses en 599 pacientes con hipertensión, diabetes mellitus de tipo 2 y nefropatía, todos los cuales estaban recibiendo 100 mg de losartán y tratamiento antihipertensor de fondo optimizado, la adición de 300 mg de aliskireno logró una reducción clínicamente significativa del cociente albúmina:creatinina en orina (CAC) del 20 %, es decir, de 58 mg/mmol a 46 mg/mmol. La proporción de pacientes en los que se redujo el CAC al menos un 50 % entre el inicio y la determinación final fue del 24,7 % con el aliskireno y del 12,5 % con el placebo.

Amlodipino

El amlodipino contenido en Rasilamlo inhibe el paso de iones de calcio a través de la membrana hacia el interior del músculo cardiaco y el músculo liso vascular. El mecanismo de la actividad antihipertensora del amlodipino radica en un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular que reduce la resistencia vascular periférica y la tensión arterial. Datos experimentales indican que el amlodipino se une tanto a los sitios de unión de los antagonistas dihidropiridínicos como a los de los no dihidropiridínicos.

La contracción del músculo cardiaco y del músculo liso vascular depende de la entrada de iones de calcio extracelulares en las células de dichos músculos a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, el amlodipino causa una vasodilatación que reduce la tensión arterial en decúbito supino y en bipedestación. Estos descensos de la tensión arterial no se acompañan de una modificación significativa de la frecuencia cardíaca o de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas en caso de administración prolongada.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como en ancianos.

En los pacientes hipertensos con función renal normal, dosis terapéuticas de amlodipino reducen la resistencia vascular renal y aumentaban la filtración glomerular y el flujo plasmático renal efectivo sin que se modificaran ni la fracción de filtración ni la proteinuria.

Como ocurre con otros antagonistas del calcio, las determinaciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el esfuerzo (o la estimulación) en pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipino han mostrado, en general, un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la dp/dt o sobre la presión o el volumen telediastólicos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 17
Rasilamlo

del ventrículo izquierdo. En estudios hemodinámicos, el amlodipino no se asoció a un efecto inotrópico negativo cuando se administró dentro del intervalo terapéutico a animales intactos y a seres humanos, ni siquiera cuando se coadministró con betabloqueantes a seres humanos.

El amlodipino no modifica el funcionamiento del nódulo sinoauricular ni la conducción auriculoventricular en animales intactos o seres humanos. En ensayos clínicos en los que se administró amlodipino junto con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina de pecho no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

El amlodipino ha mostrado efectos clínicos beneficiosos en pacientes con angina de pecho crónica estable, angina de pecho vasoespástica y coronariopatía documentada angiográficamente.

Propiedades farmacocinéticas**Absorción y distribución****Aliskireno**

Tras la absorción oral, se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas de aliskireno al cabo de 1 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta del aliskireno es del 2,6 %. Los alimentos reducen la C_{max} y la exposición (AUC), pero repercuten mínimamente en la farmacodinamia. Por consiguiente, el aliskireno puede tomarse sin tener en cuenta las comidas. Las concentraciones plasmáticas del estado de equilibrio se alcanzan al cabo de 5 a 7 días tras la administración del fármaco una vez al día y son alrededor de dos veces superiores a las registradas con la dosis inicial.

El aliskireno se distribuye sistémicamente de manera uniforme tras la administración oral. Tras la administración intravenosa, el volumen medio de distribución en el estado de equilibrio es de 135 l aproximadamente, lo que indica que el aliskireno se distribuye masivamente en el espacio extravascular. El grado de unión del aliskireno a las proteínas plasmáticas es moderado (entre el 47 % y el 51 %), e independiente de la concentración.

Amlodipino

Tras la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas del fármaco en 6–12 horas. Se ha calculado que la biodisponibilidad absoluta está comprendida entre el 64 % y el 80 %. La ingestión de alimentos no afecta a la biodisponibilidad del amlodipino.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 18
Rasilamlo

plasmáticas. En el paciente hipertenso, aproximadamente el 93 % del amlodipino circulante está unido a proteínas plasmáticas.

Rasilamlo

En un estudio sobre el efecto de los alimentos en el que se administró una comida estándar rica en grasas junto con el comprimido de la asociación en dosis fijas de 300 mg/10 mg se constató que los alimentos reducen la rapidez y la magnitud de la absorción del aliskireno del comprimido en dosis fijas en la misma medida que reducen las del aliskireno en monoterapia. Como ocurre con la formulación del amlodipino en monoterapia, los alimentos no afectaban a la farmacocinética del amlodipino contenido en los comprimidos de la asociación en dosis fijas.

Metabolismo y eliminación**Aliskireno**

La semivida de eliminación es de unas 40 horas en promedio (intervalo: 34–41 horas). El aliskireno se elimina fundamentalmente inalterado en las heces (78 %). Se metaboliza aproximadamente el 1,4 % de la dosis oral total. La enzima responsable de este metabolismo es la CYP3A4. Aproximadamente el 0,6 % de la dosis se recupera en la orina tras la administración oral. Tras la administración intravenosa, la depuración plasmática media es de aproximadamente 9 l/h.

Amlodipino

El amlodipino es biotransformado masivamente (en torno al 90 %) en el hígado a metabolitos inactivos; el 10 % del fármaco original y el 60 % de los metabolitos se excretan en la orina.

La eliminación del amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de entre 30 y 50 horas, aproximadamente. Las concentraciones plasmáticas de estado de equilibrio se alcanzan tras la administración continua durante 7 u 8 días.

Linealidad / no linealidad**Aliskireno**

La concentración plasmática máxima (C_{max}) y la exposición (AUC) del aliskireno aumentan linealmente al aumentar la dosis en el intervalo comprendido entre 75 y 600 mg.

Amlodipino

El amlodipino muestra una farmacocinética lineal en el intervalo terapéutico comprendido entre 5 y 10 mg.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 19
Rasilamlo**Características de los pacientes****Poblaciones especiales****Disfunción hepática**

La farmacocinética del aliskireno no estaba significativamente afectada en los pacientes con hepatopatía entre leve y grave, por lo que no es necesario ajustar inicialmente la dosis de aliskireno en los pacientes con disfunción hepática entre leve y grave.

En los pacientes con insuficiencia hepática disminuye la depuración del amlodipino, lo que determina un aumento del AUC del 40–60 %, aproximadamente, por lo que se debe proceder con precaución en los pacientes con disfunción hepática.

Disfunción renal

Se ha evaluado la farmacocinética del aliskireno en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal. El AUC y la C_{max} relativas del aliskireno en pacientes con disfunción renal eran entre 0,8 y 2 veces superiores a las registradas en sujetos sanos tras la administración de una dosis única y en el estado de equilibrio. Sin embargo, estas modificaciones no se correlacionaban con la gravedad de la disfunción renal. No es preciso ajustar inicialmente la dosis de aliskireno en pacientes con disfunción renal entre leve y grave, si bien debe procederse con precaución en pacientes cuya función renal esté gravemente afectada.

La farmacocinética del amlodipino no se afecta en grado significativo por la disfunción renal.

Población pediátrica

No se ha investigado la farmacocinética de Rasilamlo en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos

No es preciso ajustar la dosis inicial de aliskireno en los pacientes de edad avanzada.

El tiempo transcurrido hasta que se alcanza la concentración plasmática máxima de amlodipino es similar en pacientes jóvenes y en ancianos. En los pacientes ancianos la depuración del amlodipino tiende a declinar, con lo que el AUC aumenta y la semivida de eliminación se prolonga.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL****DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA**

Los estudios de toxicidad farmacológica no pusieron de manifiesto ningún efecto adverso del aliskireno sobre el funcionamiento del sistema nervioso central, el aparato respiratorio o el sistema cardiovascular. Los resultados de los estudios de dosis repetidas en animales eran coherentes con el riesgo conocido de irritación local o los efectos farmacológicos previstos del

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RASILAMLO 150/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Novartis
IPL – Prospecto internacional

17 de diciembre de 2009

Página 20
Rasilamlo

aliskireno. En un estudio de 2 años en ratas y un estudio de 6 meses en ratones transgénicos no se detectaron signos de carcinogénesis del aliskireno. Un adenoma de colon y un adenocarcinoma de ciego diagnosticados en ratas con la dosis de 1500 mg/kg/día no eran estadísticamente significativos. El aliskireno carecía de poder mutágeno o teratógeno, y de toxicidad embriofetal. En ratas no afectó a la fertilidad ni al desarrollo prenatal o posnatal.

Los datos sobre toxicidad del amlodipino, tanto clínicos como preclínicos, están bien documentados.

Los estudios de toxicidad preclínica han mostrado que las ratas toleraban bien la asociación de aliskireno y amlodipino. Los resultados de estudios de toxicidad oral de 2 y 13 semanas en ratas eran coherentes con los del aliskireno y el amlodipino cuando estos fármacos se administraban solos. No se observaron efectos adversos nuevos ni un aumento de la importancia de los asociados a uno u otro componente.

INCOMPATIBILIDADES

No procede

CONSERVACIÓN

Véase el envase exterior.

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

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

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

No hay requisitos especiales.

Fabricante:

Véase el envase exterior.

Prospecto internacional

Información publicada en diciembre de 2009.

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**