

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato).

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película

Comprimido redondo, rosa claro, biconvexo, marcado con 'IL' en una cara y 'NVR' en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

La dosis recomendada de Rasilez es de 150 mg una vez al día. En pacientes en los que la presión arterial no esté adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse hasta 300 mg una vez al día.

El 85-90% del efecto antihipertensivo se alcanza dentro de las dos primeras semanas de tratamiento con 150 mg una vez al día.

Rasilez puede usarse solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos excepto en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Rasilez no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). El uso concomitante de Rasilez con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

##### *Insuficiencia hepática*

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve a grave (ver sección 5.2).

##### *Pacientes de edad avanzada a partir de 65 años*

La dosis de inicio recomendada de aliskiren en pacientes de edad avanzada es 150 mg. Al aumentar la dosis hasta 300 mg no se observa una reducción adicional de la presión arterial clínicamente significativa en la mayoría de pacientes de edad avanzada.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rasilez en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

### Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua. Rasilez debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Junto con Rasilez no se debe tomar zumo de pomelo (ver sección 4.5).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la gpP, y otros inhibidores potentes de la gpP (p.ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### General

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

Aliskiren debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la New York Heart Association [NYHA]).

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

#### Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) se han notificado en individuos susceptibles, especialmente si se combinan medicamentos que afectan a este sistema (ver sección 5.1). Por ello no se recomienda el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de aliskiren con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA II). Se debe monitorizar estrechamente la presión sanguínea, la función renal y los electrolitos si la administración concomitante se considera absolutamente necesaria.

El uso de aliskiren en combinación con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

### Riesgo de hipotensión sintomática

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

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

La depleción de volumen o de sodio debe corregirse antes de administrar Rasilez, o se debe iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

### Insuficiencia renal

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

Como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, debe tenerse precaución cuando se administra aliskiren en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática, diabetes mellitus o enfermedad renal. El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se ha notificado insuficiencia renal aguda, reversible tras interrumpir el tratamiento, en pacientes de riesgo que recibieron aliskiren durante la experiencia post-comercialización. En el caso que aparezca algún signo de insuficiencia renal debe interrumpirse inmediatamente la administración de aliskiren.

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

### Estenosis de la arteria renal

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

### Reacciones anafilácticas y angioedema

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

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

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

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

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

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

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Contraindicado (ver sección 4.3)

###### *Doble bloqueo del SRAA*

La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

###### *Inhibidores potentes de la glicoproteína P (gpP)*

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

##### No recomendado (ver sección 4.2)

###### *Zumo de pomelo*

La administración de zumo de pomelo con aliskiren dio lugar a una disminución en el AUC y la C<sub>max</sub> de aliskiren. La administración concomitante con 150 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 61% en el AUC de aliskiren y la administración concomitante con 300 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 38% en el AUC de aliskiren. Esta disminución probablemente se deba a una inhibición de la recaptación de aliskiren mediada por el polipéptido transportador de aniones orgánicos en el tracto intestinal por parte del zumo de pomelo. Por ello, debido al riesgo de un fallo terapéutico, el zumo de pomelo no debe tomarse junto con Rasilez.

##### Se requiere precaución con el uso concomitante

###### *Interacciones con la gpP*

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

###### *Inhibidores moderados de la gpP*

La administración concomitante de ketoconazol (200 mg) o verapamilo (240 mg) con aliskiren (300 mg) provocó un aumento del 76% o 97%, respectivamente, del AUC de aliskiren. Es de esperar

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

#### *Medicamentos que afectan a los niveles séricos de potasio*

El uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

#### *Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*

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

#### *Furosemida y torasemida*

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

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

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

#### *Warfarina*

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

### *Interacciones con los alimentos*

Se ha demostrado que las comidas (bajo o alto contenido en grasa) reducen la absorción de Rasilez de forma significativa (ver sección 4.2).

### Sin interacción

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

### *Interacciones con CYP450*

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

### *Sustratos de la gpP o inhibidores débiles*

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

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

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

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de aliskiren en mujeres embarazadas. Rasilez no fue teratogénico en ratas o conejos (ver sección 5.3). Sin embargo, otras sustancias que actúan directamente sobre el SRAA se han asociado con graves malformaciones fetales y letalidad neonatal. Como cualquier medicamento que actúe directamente sobre el SRAA, Rasilez no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo o en mujeres que planeen quedarse embarazadas y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3). Los médicos que prescriban medicamentos que actúen sobre el SRAA deben advertir a las mujeres que puedan quedarse embarazadas de los potenciales riesgos de estos medicamentos durante el embarazo. Por consiguiente, si se detecta un embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con Rasilez.

### Lactancia

Se desconoce si aliskiren se excreta en la leche materna. Rasilez se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia. Por tanto, no se recomienda su uso en mujeres que estén dando el pecho.

### Fertilidad

No hay datos clínicos sobre fertilidad.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Rasilez sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareo o fatiga asociados a Rasilez.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de Rasilez en más de 7.800 pacientes, entre los que se incluyen más de 2.300 tratados durante más de 6 meses, y más de 1.200 tratados durante más de 1 año. La incidencia de reacciones adversas no se asoció con el sexo, edad, índice de masa corporal, raza u origen étnico. Las reacciones adversas graves incluyen reacción anafiláctica y angioedema, las cuales han sido notificadas durante la experiencia post-comercialización y pueden ocurrir de forma rara (menos de 1 caso por 1.000 pacientes). La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas (Tabla 1) se enumeran bajo cada epígrafe de frecuencia en orden decreciente de frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.



Tabla 1

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Raras:	Reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuentes:	Mareo
Poco frecuentes:	Palpitaciones, edema periférico
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes:	Hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes:	Tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Diarrea
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuencia no conocida:	Trastorno hepático*, ictericia, hepatitis, fallo hepático**
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes:	Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) que incluyen síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacciones en la mucosa bucal, erupción, prurito, urticaria
Raras:	Angioedema, eritema
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes:	Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, deterioro de la función renal
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes:	Hiperpotasemia
Poco frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas
Raras:	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, aumento de la creatinina en sangre

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

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

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

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

Si aparecen signos que sugieran una reacción de hipersensibilidad/angioedema (en particular

dificultades en la respiración o al tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua, mareo), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico (ver sección 4.4).

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

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

#### Datos de laboratorio

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

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

*Niveles séricos de potasio:* Con aliskiren se ha observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden ser exacerbados por el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el SRAA o por los AINEs. De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

#### Población pediátrica

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

## **4.9 Sobredosis**

#### Síntomas

Se dispone de datos limitados acerca de la sobredosis en humanos. La manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren.

#### Tratamiento

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

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; inhibidor de la renina, código ATC: C09XA02

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

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

#### Hipertensión

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

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

Se han realizado ensayos clínicos de las combinaciones terapéuticas de Rasilez con el diurético hidroclorotiazida, el antagonista de los canales del calcio amlodipino y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron bien toleradas. Rasilez indujo un efecto hipotensor aditivo cuando se combinó con hidroclorotiazida. En pacientes que no respondieron adecuadamente a 5 mg del antagonista de los canales del calcio amlodipino, la coadministración de Rasilez 150 mg tuvo un efecto hipotensor similar al obtenido al aumentar la dosis de amlodipino a 10 mg, pero con una menor incidencia de edema (2,1% con aliskiren 150 mg/amlodipino 5 mg frente a 11,2% con amlodipino 10 mg).

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

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

En pacientes hipertensos obesos que no respondieron adecuadamente a HCTZ 25 mg, la adición de Rasilez 300 mg indujo una reducción adicional de la presión arterial comparable a la obtenida con la adición de irbesartán 300 mg o amlodipino 10 mg.

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

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

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

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

En este ensayo, 300 mg de aliskiren se compararon con placebo cuando se añadieron al tratamiento estándar que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina. El ensayo clínico fue interrumpido prematuramente porque era poco probable que los participantes se beneficiaran de la administración de aliskiren. Los resultados del ensayo indicaron una tasa de riesgo para la variable principal de 1,11 a favor del grupo con placebo (Intervalo de confianza al 95%: 1,00; 1,23; valor de p de 2-colas  $p=0,05$ ). Además, se observó un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos con aliskiren en comparación con placebo (37,9% frente al 30,2%). En particular hubo un aumento de la incidencia de disfunción renal (14,0% frente al 12,1%), hiperpotasemia (38,9% frente al 28,8%), acontecimientos relacionados con hipotensión (19,7% frente al 16,2%) y variables finales adjudicadas a ictus (3,4% frente al 2,6%). El aumento de la incidencia de ictus fue mayor en pacientes con insuficiencia renal.

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

#### Electrofisiología cardíaca

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

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Rasilez en uno o más grupos de la población pediátrica en hipertensión (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

### Distribución

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

### Biotransformación y eliminación

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

### Linealidad

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

### Características en pacientes

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

### *Insuficiencia renal*

Se evaluó la farmacocinética de aliskiren en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. La  $C_{max}$  y el AUC relativos de aliskiren en individuos con insuficiencia renal oscilaron entre 0,8 y 2 veces los valores en el estado estacionario en individuos sanos tras la administración de dosis únicas. Sin embargo, la variabilidad observada no se correlaciona con la gravedad de la insuficiencia renal. No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Rasilez en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). Rasilez no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). El uso concomitante de Rasilez con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que recibían hemodiálisis. La administración de una dosis única de 300 mg de aliskiren se asoció a cambios muy pequeños en la farmacocinética de aliskiren (cambio en la  $C_{max}$  de menos de 1,2 veces;

aumento del AUC de hasta 1,6 veces) en comparación con individuos sanos como control. El periodo de hemodiálisis no alteró de forma significativa la farmacocinética de aliskiren en pacientes con ESRD. Por ello, si se considera necesaria la administración de aliskiren en pacientes con ESRD que reciben hemodiálisis, en estos pacientes no está justificado ningún ajuste de la dosis. Sin embargo, el uso de aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Pacientes de edad avanzada a partir de 65 años*

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

#### *Población pediátrica*

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Crospovidona  
Estearato de magnesio  
Celulosa microcristalina  
Povidona  
Sílice coloidal anhidra  
Hipromelosa  
Macrogol  
Talco  
Óxido de hierro, negro (E 172)  
Óxido de hierro, rojo (E 172)  
Dióxido de titanio (E 171)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede

### **6.3 Período de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters de PA/Alu/PVC – Alu:

Envases con 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 comprimidos.

Los envases con 84 (3x28), 98 (2x49) o 280 (20x14) comprimidos son envases múltiples.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:

Envases con 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 o 280 comprimidos.

Los envases con 98 (2x49) o 280 (20x14) comprimidos son envases múltiples.

Los envases con 56 y 98 (2x49) comprimidos contienen blisters unidosis perforados.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/405/001-010

EU/1/07/405/021-030

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

Fecha de la primera autorización: 22 de agosto de 2007

Fecha de la última renovación: 24 de agosto de 2012

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimido ovalado, rojo claro, biconvexo, marcado con 'IU' en una cara y 'NVR' en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada de Rasilez es de 150 mg una vez al día. En pacientes en los que la presión arterial no esté adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse hasta 300 mg una vez al día.

El 85-90% del efecto antihipertensivo se alcanza dentro de las dos primeras semanas de tratamiento con 150 mg una vez al día.

Rasilez puede usarse solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos excepto en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Rasilez no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). El uso concomitante de Rasilez con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

##### *Insuficiencia hepática*

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve a grave (ver sección 5.2).

##### *Pacientes de edad avanzada a partir de 65 años*

La dosis de inicio recomendada de aliskiren en pacientes de edad avanzada es 150 mg. Al aumentar la dosis hasta 300 mg no se observa una reducción adicional de la presión arterial clínicamente significativa en la mayoría de pacientes de edad avanzada.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rasilez en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

### Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua. Rasilez debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Junto con Rasilez no se debe tomar zumo de pomelo (ver sección 4.5).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la gpP, y otros inhibidores potentes de la gpP (p.ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### General

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

Aliskiren debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la New York Heart Association [NYHA]).

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

#### Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) se han notificado en individuos susceptibles, especialmente si se combinan medicamentos que afectan a este sistema (ver sección 5.1). Por ello no se recomienda el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de aliskiren con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA II). Se debe monitorizar estrechamente la presión sanguínea, la función renal y los electrolitos si la administración concomitante se considera absolutamente necesaria.

El uso de aliskiren en combinación con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

### Riesgo de hipotensión sintomática

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

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

La depleción de volumen o de sodio debe corregirse antes de administrar Rasilez, o se debe iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

### Insuficiencia renal

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

Como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, debe tenerse precaución cuando se administra aliskiren en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática, diabetes mellitus o enfermedad renal. El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se ha notificado insuficiencia renal aguda, reversible tras interrumpir el tratamiento, en pacientes de riesgo que recibieron aliskiren durante la experiencia post-comercialización. En el caso que aparezca algún signo de insuficiencia renal debe interrumpirse inmediatamente la administración de aliskiren.

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

### Estenosis de la arteria renal

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

### Reacciones anafilácticas y angioedema

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

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

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

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

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

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

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Contraindicado (ver sección 4.3)

###### *Doble bloqueo del SRAA*

La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

###### *Inhibidores potentes de la glicoproteína P (gpP)*

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

##### No recomendado (ver sección 4.2)

###### *Zumo de pomelo*

La administración de zumo de pomelo con aliskiren dio lugar a una disminución en el AUC y la C<sub>max</sub> de aliskiren. La administración concomitante con 150 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 61% en el AUC de aliskiren y la administración concomitante con 300 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 38% en el AUC de aliskiren. Esta disminución probablemente se deba a una inhibición de la recaptación de aliskiren mediada por el polipéptido transportador de aniones orgánicos en el tracto intestinal por parte del zumo de pomelo. Por ello, debido al riesgo de un fallo terapéutico, el zumo de pomelo no debe tomarse junto con Rasilez.

##### Se requiere precaución con el uso concomitante

###### *Interacciones con la gpP*

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

###### *Inhibidores moderados de la gpP*

La administración concomitante de ketoconazol (200 mg) o verapamilo (240 mg) con aliskiren (300 mg) provocó un aumento del 76% o 97%, respectivamente, del AUC de aliskiren. Es de esperar

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

#### *Medicamentos que afectan a los niveles séricos de potasio*

El uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

#### *Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*

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

#### *Furosemida y torasemida*

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

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

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

#### *Warfarina*

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

### *Interacciones con los alimentos*

Se ha demostrado que las comidas (bajo o alto contenido en grasa) reducen la absorción de Rasilez de forma significativa (ver sección 4.2).

### Sin interacción

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

### *Interacciones con CYP450*

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

### *Sustratos de la gpP o inhibidores débiles*

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

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

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

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de aliskiren en mujeres embarazadas. Rasilez no fue teratogénico en ratas o conejos (ver sección 5.3). Sin embargo, otras sustancias que actúan directamente sobre el SRAA se han asociado con graves malformaciones fetales y letalidad neonatal. Como cualquier medicamento que actúe directamente sobre el SRAA, Rasilez no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo o en mujeres que planeen quedarse embarazadas y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3). Los médicos que prescriban medicamentos que actúen sobre el SRAA deben advertir a las mujeres que puedan quedarse embarazadas de los potenciales riesgos de estos medicamentos durante el embarazo. Por consiguiente, si se detecta un embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con Rasilez.

### Lactancia

Se desconoce si aliskiren se excreta en la leche materna. Rasilez se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia. Por tanto, no se recomienda su uso en mujeres que estén dando el pecho.

### Fertilidad

No hay datos clínicos sobre fertilidad.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Rasilez sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareo o fatiga asociados a Rasilez.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de Rasilez en más de 7.800 pacientes, entre los que se incluyen más de 2.300 tratados durante más de 6 meses, y más de 1.200 tratados durante más de 1 año. La incidencia de reacciones adversas no se asoció con el sexo, edad, índice de masa corporal, raza u origen étnico. Las reacciones adversas graves incluyen reacción anafiláctica y angioedema, las cuales han sido notificadas durante la experiencia post-comercialización y pueden ocurrir de forma rara (menos de 1 caso por 1.000 pacientes). La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas (Tabla 1) se enumeran bajo cada epígrafe de frecuencia en orden decreciente de frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Raras:	Reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuentes:	Mareo
Poco frecuentes:	Palpitaciones, edema periférico
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes:	Hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes:	Tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Diarrea
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuencia no conocida:	Trastorno hepático*, ictericia, hepatitis, fallo hepático**
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes:	Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) que incluyen síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacciones en la mucosa bucal, erupción, prurito, urticaria
Raras:	Angioedema, eritema
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes:	Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, deterioro de la función renal
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes:	Hiperpotasemia
Poco frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas
Raras:	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, aumento de la creatinina en sangre

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

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

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

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

Si aparecen signos que sugieran una reacción de hipersensibilidad/angioedema (en particular



dificultades en la respiración o al tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua, mareo), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico (ver sección 4.4).

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

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

#### Datos de laboratorio

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

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

*Niveles séricos de potasio:* Con aliskiren se ha observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden ser exacerbados por el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el SRAA o por los AINEs. De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

#### Población pediátrica

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

## **4.9 Sobredosis**

#### Síntomas

Se dispone de datos limitados acerca de la sobredosis en humanos. La manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren.

#### Tratamiento

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

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; inhibidor de la renina, código ATC: C09XA02

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

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

#### Hipertensión

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

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

Se han realizado ensayos clínicos de las combinaciones terapéuticas de Rasilez con el diurético hidroclorotiazida, el antagonista de los canales del calcio amlodipino y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron bien toleradas. Rasilez indujo un efecto hipotensor aditivo cuando se combinó con hidroclorotiazida. En pacientes que no respondieron adecuadamente a 5 mg del antagonista de los canales del calcio amlodipino, la coadministración de Rasilez 150 mg tuvo un efecto hipotensor similar al obtenido al aumentar la dosis de amlodipino a 10 mg, pero con una menor incidencia de edema (2,1% con aliskiren 150 mg/amlodipino 5 mg frente a 11,2% con amlodipino 10 mg).

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

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

En pacientes hipertensos obesos que no respondieron adecuadamente a HCTZ 25 mg, la adición de Rasilez 300 mg indujo una reducción adicional de la presión arterial comparable a la obtenida con la adición de irbesartán 300 mg o amlodipino 10 mg.

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

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

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

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

En este ensayo, 300 mg de aliskiren se compararon con placebo cuando se añadieron al tratamiento estándar que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina. El ensayo clínico fue interrumpido prematuramente porque era poco probable que los participantes se beneficiaran de la administración de aliskiren. Los resultados del ensayo indicaron una tasa de riesgo para la variable principal de 1,11 a favor del grupo con placebo (Intervalo de confianza al 95%: 1,00; 1,23; valor de p de 2-colas  $p=0,05$ ). Además, se observó un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos con aliskiren en comparación con placebo (37,9% frente al 30,2%). En particular hubo un aumento de la incidencia de disfunción renal (14,0% frente al 12,1%), hiperpotasemia (38,9% frente al 28,8%), acontecimientos relacionados con hipotensión (19,7% frente al 16,2%) y variables finales adjudicadas a ictus (3,4% frente al 2,6%). El aumento de la incidencia de ictus fue mayor en pacientes con insuficiencia renal.

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

#### Electrofisiología cardíaca

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

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Rasilez en uno o más grupos de la población pediátrica en hipertensión (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

### Distribución

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

### Biotransformación y eliminación

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

### Linealidad

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

### Características en pacientes

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

### *Insuficiencia renal*

Se evaluó la farmacocinética de aliskiren en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. La  $C_{max}$  y el AUC relativos de aliskiren en individuos con insuficiencia renal oscilaron entre 0,8 y 2 veces los valores en el estado estacionario en individuos sanos tras la administración de dosis únicas. Sin embargo, la variabilidad observada no se correlaciona con la gravedad de la insuficiencia renal. No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Rasilez en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). Rasilez no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). El uso concomitante de Rasilez con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que recibían hemodiálisis. La administración de una dosis única de 300 mg de aliskiren se asoció a cambios muy pequeños en la farmacocinética de aliskiren (cambio en la  $C_{max}$  de menos de 1,2 veces;

aumento del AUC de hasta 1,6 veces) en comparación con individuos sanos como control. El periodo de hemodiálisis no alteró de forma significativa la farmacocinética de aliskiren en pacientes con ESRD. Por ello, si se considera necesaria la administración de aliskiren en pacientes con ESRD que reciben hemodiálisis, en estos pacientes no está justificado ningún ajuste de la dosis. Sin embargo, el uso de aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Pacientes de edad avanzada a partir de 65 años*

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

#### *Población pediátrica*

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Crospovidona  
Estearato de magnesio  
Celulosa microcristalina  
Povidona  
Sílice coloidal anhidra  
Hipromelosa  
Macrogol  
Talco  
Óxido de hierro, negro (E 172)  
Óxido de hierro, rojo (E 172)  
Dióxido de titanio (E 171)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede

### **6.3 Período de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters de PA/Alu/PVC – Alu:

Envases con 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 comprimidos.

Los envases con 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) o 280 (20x14) comprimidos son envases múltiples.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:

Envases con 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 o 280 comprimidos.

Los envases con 98 (2x49) o 280 (20x14) comprimidos son envases múltiples.

Los envases con 56 y 98 (2x49) comprimidos contienen blisters unidosis perforados.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/405/011-020

EU/1/07/405/031-040

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

Fecha de la primera autorización: 22 de agosto de 2007

Fecha de la última renovación: 24 de agosto de 2012

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**



## A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Italia

## B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

### • Informes periódicos de seguridad

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

### • Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

### • Obligación de llevar a cabo medidas posautorización

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
El MAH presentará el informe final de estudio del ensayo ALTITUDE, que incluirá la fase de extensión de seguridad de 1 año que cubre los resultados de la fase de tratamiento activo importante para las dos diferentes fechas de corte.	31 Octubre 2013

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA PARA ENVASE UNITARIO CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 comprimidos recubiertos con película  
14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
50 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/405/001	7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/002	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/003	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/004	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/005	50 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/006	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/008	90 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilez 150 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA PARA ENVASE UNITARIO CON BLISTERS DE PCTFE/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
50 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/405/021	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/022	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/023	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/024	50 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/025	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/026	56 comprimidos recubiertos con película (blíster unidosis perforado)
EU/1/07/405/027	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/028	98 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilez 150 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**BLÍSTER (CALENDARIO)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lunes  
Martes  
Miércoles  
Jueves  
Viernes  
Sábado  
Domingo



**INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX) CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS**

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.  
28 comprimidos recubiertos con película  
Componente de un envase múltiple que contiene 3 envases, cada uno con 28 comprimidos.  
49 comprimidos recubiertos con película  
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/405/007	84 comprimidos recubiertos con película (3x28)
EU/1/07/405/009	98 comprimidos recubiertos con película (2x49)
EU/1/07/405/010	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilez 150 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (INCLUYE BLUE BOX) CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS**

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

84 comprimidos recubiertos con película  
Envase múltiple que contiene 3 envases, cada uno con 28 comprimidos.  
98 comprimidos recubiertos con película  
Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.  
280 comprimidos recubiertos con película  
Envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SUS USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/405/007	84 comprimidos recubiertos con película (3x28)
EU/1/07/405/009	98 comprimidos recubiertos con película (2x49)
EU/1/07/405/010	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilez 150 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX) CON BLISTERS DE PCTFE/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS**

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.  
49 comprimidos recubiertos con película  
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/405/029	98 comprimidos recubiertos con película (2x49) (blíster unidosis perforado)
EU/1/07/405/030	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilez 150 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (INCLUYE BLUE BOX) CON BLISTERS DE PCTFE/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS**

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

280 comprimidos recubiertos con película  
Envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.  
98 comprimidos recubiertos con película  
Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SUS USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/405/029	98 comprimidos recubiertos con película (2x49) (blíster unidosis perforado)
EU/1/07/405/030	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilez 150 mg



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA PARA ENVASE UNITARIO CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 comprimidos recubiertos con película  
14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
50 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/405/011	7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/012	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/013	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/014	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/015	50 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/016	56 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilez 300 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA PARA ENVASE UNITARIO CON BLISTERS DE PCTFE/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
50 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/405/031	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/032	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/033	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/034	50 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/035	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/036	56 comprimidos recubiertos con película (blíster unidosis perforado)
EU/1/07/405/037	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/038	98 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilez 300 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**BLÍSTER (CALENDARIO)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lunes  
Martes  
Miércoles  
Jueves  
Viernes  
Sábado  
Domingo

**INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX) CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS**

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.  
28 comprimidos recubiertos con película  
Componente de un envase múltiple que contiene 3 envases, cada uno con 28 comprimidos.  
30 comprimidos recubiertos con película  
Componente de un envase múltiple que contiene 3 envases, cada uno con 30 comprimidos.  
49 comprimidos recubiertos con película  
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/405/017	84 comprimidos recubiertos con película (3x28)
EU/1/07/405/018	90 comprimidos recubiertos con película (3x30)
EU/1/07/405/019	98 comprimidos recubiertos con película (2x49)
EU/1/07/405/020	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilez 300 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (INCLUYE BLUE BOX) CON BLISTERS DE PA/ALU/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS**

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

84 comprimidos recubiertos con película  
Envase múltiple que contiene 3 envases, cada uno con 28 comprimidos.  
90 comprimidos recubiertos con película  
Envase múltiple que contiene 3 envases, cada uno con 30 comprimidos.  
98 comprimidos recubiertos con película  
Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.  
280 comprimidos recubiertos con película  
Envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD



**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SUS USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/405/017	84 comprimidos recubiertos con película (3x28)
EU/1/07/405/018	90 comprimidos recubiertos con película (3x30)
EU/1/07/405/019	98 comprimidos recubiertos con película (2x49)
EU/1/07/405/020	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilez 300 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX) CON BLISTERS DE PCTFE/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS**

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
Componente de un envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.  
49 comprimidos recubiertos con película  
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/405/039	98 comprimidos recubiertos con película (2x49) (blíster unidosis perforado)
EU/1/07/405/040	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilez 300 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (INCLUYE BLUE BOX) CON BLISTERS DE PCTFE/PVC**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS**

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

280 comprimidos recubiertos con película  
Envase múltiple que contiene 20 envases, cada uno con 14 comprimidos.  
98 comprimidos recubiertos con película  
Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SUS USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/405/039	98 comprimidos recubiertos con película (2x49) (blíster unidosis perforado)
EU/1/07/405/040	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilez 300 mg

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película**

Aliskiren

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Rasilez y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rasilez
3. Cómo tomar Rasilez
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rasilez
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Rasilez y para qué se utiliza**

Los comprimidos de Rasilez contienen un principio activo llamado aliskiren. Aliskiren pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la renina. Rasilez ayuda a disminuir la hipertensión (presión arterial alta) en pacientes adultos. Los inhibidores de la renina reducen la cantidad de angiotensina II que el organismo puede producir. La angiotensina II causa un estrechamiento de los vasos sanguíneos, lo que aumenta la presión arterial. La reducción de los niveles de angiotensina II permite que los vasos sanguíneos se relajen, lo que disminuye la presión arterial.

La hipertensión aumenta la carga de trabajo del corazón y de las arterias. Si esto continúa durante mucho tiempo, se pueden dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones, lo que puede provocar ictus, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o insuficiencia renal. La disminución de la presión arterial al nivel normal reduce el riesgo de desarrollar estas enfermedades.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rasilez**

##### **No tome Rasilez**

- si es alérgico a aliskiren o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.
- si alguna vez ha experimentado los siguientes tipos de angioedema (dificultad al respirar o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua):
  - angioedema al tomar aliskiren.
  - angioedema hereditario.
  - angioedema de causa desconocida.
- durante los últimos 6 meses del embarazo o si está dando el pecho, ver sección Embarazo y lactancia.

- si está tomando ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica), itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos) o quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco).
- si tiene diabetes mellitus o insuficiencia renal y está siendo tratado con alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
  - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
  - o
  - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Rasilez:

- si está tomando un diurético (un tipo de medicamento para aumentar la cantidad de orina).
- si está tomando alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
  - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
  - o
  - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- si tiene insuficiencia renal, su médico considerará cuidadosamente si Rasilez es apropiado para usted y puede querer controlarlo cuidadosamente.
- si ya ha experimentado angioedema (dificultad al respirar o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua). Si esto ocurre, deje de tomar Rasilez y contacte con su médico.
- si tiene una estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones).
- si tiene una insuficiencia cardiaca congestiva grave (un tipo de enfermedad cardiaca en la que el corazón no puede bombear suficiente sangre a todo el cuerpo).

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Rasilez al inicio del embarazo (3 primeros meses) y en ningún caso deberá utilizarse a partir del tercer mes de embarazo porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección Embarazo).

### **Niños y adolescentes**

No está recomendado el uso de Rasilez en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad.

### **Personas de edad avanzada**

En la mayoría de pacientes de 65 años de edad o mayores la dosis de 300 mg de Rasilez no muestra ningún beneficio adicional en la reducción de la presión arterial en comparación con la dosis de 150 mg.

### **Uso de Rasilez con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No tome Rasilez si está tomando ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica), itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos) o quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco).



Su médico puede tener que cambiar su dosis y/o tomar otras precauciones si está usando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos que incrementan la cantidad de potasio en su sangre, incluyendo diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio.
- furosemida o torasemida, unos medicamentos que pertenecen al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utilizan para aumentar la cantidad de orina.
- una de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
  - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
  - o
  - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- ketoconazol, un medicamento utilizado para tratar infecciones de hongos.
- verapamilo, un medicamento utilizado para disminuir la tensión arterial, corregir el ritmo cardíaco o tratar una angina de pecho.
- cierto tipo de medicamentos para tratar el dolor llamados medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

### **Toma de Rasilez con los alimentos y bebidas**

Debe tomar este medicamento con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar este medicamento junto con zumo de pomelo.

### **Embarazo**

No tome este medicamento si está embarazada (ver sección No tome Rasilez). Si se queda embarazada mientras toma este medicamento, deje inmediatamente de tomarlo y consulte a su médico. Si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Rasilez antes de quedarse embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en lugar de Rasilez. No se recomienda utilizar Rasilez al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

### **Lactancia**

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Rasilez a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle otro tratamiento si quiere dar el pecho.

### **Conducción y uso de máquinas**

Este medicamento puede hacerle sentir mareado y esto puede afectar a su capacidad de concentración. Antes de conducir un vehículo, manejar maquinaria o realizar otras actividades que requieran un cierto grado de concentración, debe asegurarse de que conoce su reacción a los efectos de este medicamento.

## **3. Cómo tomar Rasilez**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Las personas hipertensas a menudo no notan ningún síntoma de su problema. Muchos pueden sentirse normales. Es muy importante que tome este medicamento exactamente como le ha indicado su médico para obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de efectos adversos. Mantenga las visitas con su médico aunque se encuentre bien.

La dosis normal al inicio del tratamiento es de un comprimido de 150 mg una vez al día. Los efectos reductores sobre la presión arterial aparecen en dos semanas tras el inicio del tratamiento.

Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico puede subirle la dosis a 300 mg una vez al día. Su médico puede recetar Rasilez junto con otros medicamentos para tratar la hipertensión.

#### **Forma de administración**

Se recomienda tomar los comprimidos con un poco de agua. Debe tomar este medicamento una vez al día con una comida ligera, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar este medicamento junto con zumo de pomelo.

#### **Si toma más Rasilez del que debe**

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de Rasilez, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que necesite asistencia médica.

#### **Si olvidó tomar Rasilez**

Si olvidó tomar una dosis de Rasilez, tómela en cuanto lo recuerde y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Sin embargo, si ya casi es hora de tomar la siguiente dosis, tome sólo el siguiente comprimido a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Algunos efectos adversos pueden ser graves (frecuencia no conocida):**

Algunos pacientes han experimentado estos efectos adversos graves (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*). **Si nota alguno de los siguientes efectos adversos, informe a su médico enseguida:**

- Reacción alérgica grave con síntomas como erupción, picor, hinchazón de la cara o labios o lengua, dificultad al respirar, mareo.
- Náuseas, pérdida de apetito, orina de color oscuro o coloración amarilla de piel y ojos (signos de trastorno hepático).

#### **Posibles efectos adversos:**

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*): Diarrea, dolor en las articulaciones (artralgia), niveles elevados de potasio en sangre, mareo.

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*): Erupción cutánea (esto también puede ser un signo de una reacción alérgica o angioedema – ver a continuación efectos adversos “Raros”), problemas de riñón que incluyen insuficiencia renal aguda (producción de orina seriamente disminuida), hinchazón de manos, tobillos o pies (edema periférico), reacciones cutáneas graves (necrosis epidérmica tóxica y/o reacciones en la mucosa bucal – enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre), hipotensión, palpitaciones, tos, picor, erupción con picor (urticaria), aumento de las enzimas hepáticas.

Raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*): Reacción alérgica grave (reacción anafiláctica), reacciones alérgicas (hipersensibilidad) y angioedema (cuyos síntomas pueden incluir dificultad al respirar o tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua, mareo), aumento de los niveles de creatinina en sangre, enrojecimiento de la piel (eritema).

**Si alguno de éstos le afecta gravemente, informe a su médico. Puede que tenga que dejar de tomar Rasilez.**

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## 5. Conservación de Rasilez

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blister.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Rasilez

- El principio activo es aliskiren (como hemifumarato) 150 mg.
- Los demás componentes son crospovidona, hipromelosa, estearato de magnesio, macrogol, celulosa microcristalina, povidona, sílice coloidal anhidra, talco, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro negro (E 172), óxido de hierro rojo (E 172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color rosa claro, biconvexos, redondos, marcados con “IL” en una cara y “NVR” en la otra.

Rasilez está disponible en envases que contienen 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 comprimidos. Los envases que contienen 84 (3x28), 98 (2x49) o 280 (20x14) comprimidos son envases múltiples. Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

### Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

### Responsable de la fabricación

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

#### България

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

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

## **Prospecto: información para el usuario**

### **Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película**

Aliskiren

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Rasilez y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rasilez
3. Cómo tomar Rasilez
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rasilez
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Rasilez y para qué se utiliza**

Los comprimidos de Rasilez contienen un principio activo llamado aliskiren. Aliskiren pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la renina. Rasilez ayuda a disminuir la hipertensión (presión arterial alta) en pacientes adultos. Los inhibidores de la renina reducen la cantidad de angiotensina II que el organismo puede producir. La angiotensina II causa un estrechamiento de los vasos sanguíneos, lo que aumenta la presión arterial. La reducción de los niveles de angiotensina II permite que los vasos sanguíneos se relajen, lo que disminuye la presión arterial.

La hipertensión aumenta la carga de trabajo del corazón y de las arterias. Si esto continúa durante mucho tiempo, se pueden dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones, lo que puede provocar ictus, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o insuficiencia renal. La disminución de la presión arterial al nivel normal reduce el riesgo de desarrollar estas enfermedades.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rasilez**

##### **No tome Rasilez**

- si es alérgico a aliskiren o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.
- si alguna vez ha experimentado los siguientes tipos de angioedema (dificultad al respirar o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua):
  - angioedema al tomar aliskiren.
  - angioedema hereditario.
  - angioedema de causa desconocida.
- durante los últimos 6 meses del embarazo o si está dando el pecho, ver sección Embarazo y lactancia.

- si está tomando ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica), itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos) o quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco).
- si tiene diabetes mellitus o insuficiencia renal y está siendo tratado con alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
  - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
  - o
  - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Rasilez:

- si está tomando un diurético (un tipo de medicamento para aumentar la cantidad de orina).
- si está tomando alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
  - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
  - o
  - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- si tiene insuficiencia renal, su médico considerará cuidadosamente si Rasilez es apropiado para usted y puede querer controlarlo cuidadosamente.
- si ya ha experimentado angioedema (dificultad al respirar o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua). Si esto ocurre, deje de tomar Rasilez y contacte con su médico.
- si tiene una estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones).
- si tiene una insuficiencia cardiaca congestiva grave (un tipo de enfermedad cardiaca en la que el corazón no puede bombear suficiente sangre a todo el cuerpo).

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Rasilez al inicio del embarazo (3 primeros meses) y en ningún caso deberá utilizarse a partir del tercer mes de embarazo porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección Embarazo).

### **Niños y adolescentes**

No está recomendado el uso de Rasilez en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad.

### **Personas de edad avanzada**

En la mayoría de pacientes de 65 años de edad o mayores la dosis de 300 mg de Rasilez no muestra ningún beneficio adicional en la reducción de la presión arterial en comparación con la dosis de 150 mg.

### **Uso de Rasilez con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No tome Rasilez si está tomando ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica), itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos) o quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco).

Su médico puede tener que cambiar su dosis y/o tomar otras precauciones si está usando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos que incrementan la cantidad de potasio en su sangre, incluyendo diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio.
- furosemida o torasemida, unos medicamentos que pertenecen al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utilizan para aumentar la cantidad de orina.
- una de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
  - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
  - o
  - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- ketoconazol, un medicamento utilizado para tratar infecciones de hongos.
- verapamilo, un medicamento utilizado para disminuir la tensión arterial, corregir el ritmo cardíaco o tratar una angina de pecho.
- cierto tipo de medicamentos para tratar el dolor llamados medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

### **Toma de Rasilez con los alimentos y bebidas**

Debe tomar este medicamento con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar este medicamento junto con zumo de pomelo.

### **Embarazo**

No tome este medicamento si está embarazada (ver sección No tome Rasilez). Si se queda embarazada mientras toma este medicamento, deje inmediatamente de tomarlo y consulte a su médico. Si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Rasilez antes de quedarse embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en lugar de Rasilez. No se recomienda utilizar Rasilez al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

### **Lactancia**

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Rasilez a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle otro tratamiento si quiere dar el pecho.

### **Conducción y uso de máquinas**

Este medicamento puede hacerle sentir mareado y esto puede afectar a su capacidad de concentración. Antes de conducir un vehículo, manejar maquinaria o realizar otras actividades que requieran un cierto grado de concentración, debe asegurarse de que conoce su reacción a los efectos de este medicamento.

## **3. Cómo tomar Rasilez**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Las personas hipertensas a menudo no notan ningún síntoma de su problema. Muchos pueden sentirse normales. Es muy importante que tome este medicamento exactamente como le ha indicado su médico para obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de efectos adversos. Mantenga las visitas con su médico aunque se encuentre bien.

La dosis normal al inicio del tratamiento es de un comprimido de 150 mg una vez al día. Los efectos reductores sobre la presión arterial aparecen en dos semanas tras el inicio del tratamiento.



Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico puede subirle la dosis a 300 mg una vez al día. Su médico puede recetar Rasilez junto con otros medicamentos para tratar la hipertensión.

#### **Forma de administración**

Se recomienda tomar los comprimidos con un poco de agua. Debe tomar este medicamento una vez al día con una comida ligera, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar este medicamento junto con zumo de pomelo.

#### **Si toma más Rasilez del que debe**

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de Rasilez, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que necesite asistencia médica.

#### **Si olvidó tomar Rasilez**

Si olvidó tomar una dosis de Rasilez, tómela en cuanto lo recuerde y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Sin embargo, si ya casi es hora de tomar la siguiente dosis, tome sólo el siguiente comprimido a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Algunos efectos adversos pueden ser graves (frecuencia no conocida):**

Algunos pacientes han experimentado estos efectos adversos graves (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*). **Si nota alguno de los siguientes efectos adversos, informe a su médico enseguida:**

- Reacción alérgica grave con síntomas como erupción, picor, hinchazón de la cara o labios o lengua, dificultad al respirar, mareo.
- Náuseas, pérdida de apetito, orina de color oscuro o coloración amarilla de piel y ojos (signos de trastorno hepático).

#### **Posibles efectos adversos:**

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*): Diarrea, dolor en las articulaciones (artralgia), niveles elevados de potasio en sangre, mareo.

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*): Erupción cutánea (esto también puede ser un signo de una reacción alérgica o angioedema – ver a continuación efectos adversos “Raros”), problemas de riñón que incluyen insuficiencia renal aguda (producción de orina seriamente disminuida), hinchazón de manos, tobillos o pies (edema periférico), reacciones cutáneas graves (necrosis epidérmica tóxica y/o reacciones en la mucosa bucal – enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre), hipotensión, palpitaciones, tos, picor, erupción con picor (urticaria), aumento de las enzimas hepáticas.

Raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*): Reacción alérgica grave (reacción anafiláctica), reacciones alérgicas (hipersensibilidad) y angioedema (cuyos síntomas pueden incluir dificultad al respirar o tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua, mareo), aumento de los niveles de creatinina en sangre, enrojecimiento de la piel (eritema).

**Si alguno de éstos le afecta gravemente, informe a su médico. Puede que tenga que dejar de tomar Rasilez.**

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## 5. Conservación de Rasilez

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blister.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Rasilez

- El principio activo es aliskiren (como hemifumarato) 300 mg.
- Los demás componentes son crospovidona, hipromelosa, estearato de magnesio, macrogol, celulosa microcristalina, povidona, sílice coloidal anhidra, talco, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro negro (E 172), óxido de hierro rojo (E 172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color rojo claro, biconvexos, ovalados, marcados con “IU” en una cara y “NVR” en la otra.

Rasilez está disponible en envases que contienen 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 comprimidos. Los envases que contienen 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) o 280 (20x14) comprimidos son envases múltiples. Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

### Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

### Responsable de la fabricación

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

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