ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película
Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskireno (como hemifumarato).

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskireno (como hemifumarato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimido redondo, rosa claro, biconvexo, marcado con 'IL' en una cara y 'NVR' en la otra.

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos 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^2) (ver las 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 las secciones 4.4 y 5.2). Aliskireno no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m^2).

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 aliskireno 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
Rasilez está contraindicado en niños desde recién nacidos hasta menores de 2 años de edad.

Rasilez no se debe utilizar en niños desde los 2 años hasta menores de 6 años de edad por motivos de seguridad debido a una potencial sobreexposición a aliskireno (ver las secciones 4.3, 4.4, 5.2, y 5.3).

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rasilez en niños de 6 a 17 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. No se recomienda utilizar Rasilez en esta población.

Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con un poco de agua. Rasilez se debe tomar una vez al día, siempre con comida o siempre sin comida, preferiblemente a la misma hora cada día. Los pacientes deben establecer un horario diario adecuado para la toma del medicamento y mantener, a su vez, una relación temporal estable con la ingesta de comida. Se debe evitar la ingesta concomitante con zumo de fruta y/o bebidas que contienen extractos de plantas (incluyendo infusiones) (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de angioedema con aliskireno.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- El uso concomitante de aliskireno con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la glicoproteína P (gpP), y otros inhibidores potentes de la gpP (p.ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de Rasilez con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de angiotensina II (ARA II) está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (ver las secciones 4.5 y 5.1).
- Niños desde recién nacidos hasta menos de 2 años de edad (ver las secciones 4.2 y 5.3).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

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

Aliskireno debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave

(clase funcional III-IV de la New York Heart Association [NYHA]) (ver sección 5.1).

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

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

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

Riesgo de hipotensión sintomática

Puede aparecer hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con aliskireno 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 aliskireno 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, aliskireno no se ha estudiado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (creatinina sérica ≥ 150 micromol/l o 1,70 mg/dl en mujeres y ≥ 177 micromol/l o 2,00 mg/dl en hombres y/o una TFG estimada < 30 ml/min/1,73 m^2), antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular. No está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m^2).

Como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, debe tenerse precaución cuando se administra aliskireno 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 cardiaca, hepática, diabetes mellitus o enfermedad renal. Se ha notificado insuficiencia renal aguda, reversible tras interrumpir el tratamiento, en pacientes de riesgo que recibieron aliskireno durante la experiencia post-comercialización. En el caso que aparezca algún signo de insuficiencia renal debe interrumpirse inmediatamente la administración de aliskireno.

Durante la experiencia post-comercialización con aliskireno 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 aliskireno en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con riñón único. Sin embargo, hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal, incluyendo fallo renal agudo, cuando estos pacientes con estenosis de la arteria renal son tratados con aliskireno. 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 aliskireno en la experiencia post-comercialización (ver sección 4.8). Se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) en pacientes tratados con aliskireno.

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 aliskireno con IECAs y/o ARA II (ver sección 4.8).

En un estudio observacional posautorización, la administración conjunta de aliskireno con IECAs o ARA II se ha asociado con un aumento del riesgo de angioedema. No se ha establecido el mecanismo de este efecto. En general no se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de aliskireno con un IECA o un ARA II (ver sección "Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)" más arriba y en las secciones 4.5 y 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 aliskireno (ver las secciones 4.3 y 4.8). Por ello se recomienda precaución cuando se prescriba aliskireno 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 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.

Población pediátrica

Aliskireno es un substrato de la glicoproteína P (gpP), y hay un potencial de sobreexposición a aliskireno en niños con un sistema de transporte de fármacos gpP inmaduro. No se puede determinar la edad a la que el sistema de transporte está maduro (ver las secciones 5.2 y 5.3). Por ello, Rasilez está contraindicado en niños desde recién nacidos hasta menos de 2 años de edad y no debe utilizarse en niños desde los 2 años hasta menos de 6 años de edad (ver las secciones 4.2 y 4.3). No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de aliskireno en niños de 6 a 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Contraindicado (ver sección 4.3)

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

No recomendado

Zumo de fruta y bebidas que contienen extractos de plantas
La administración de zumo de fruta con aliskireno dio lugar a una disminución en el AUC y la C_{max} de aliskireno. La administración concomitante de zumo de pomelo con 150 mg de aliskireno dio lugar a una disminución del 61% en el AUC de aliskireno y la administración concomitante con 300 mg de aliskireno dio lugar a una disminución del 38% en el AUC de aliskireno. La administración concomitante de zumo de naranja o de manzana con 150 mg de aliskireno dio lugar, respectivamente, a una disminución del 62% y del 63% del AUC de aliskireno. Esta disminución probablemente se deba a una inhibición de la recaptación de aliskireno mediada por el polipéptido transportador de aniones orgánicos en el tracto intestinal por parte de los componentes del zumo de fruta. Por ello, debido al riesgo de un fallo terapéutico, el zumo de fruta no debe tomarse junto con aliskireno. No se ha investigado el efecto de las bebidas que contienen extractos de plantas (incluyendo infusiones) sobre la absorción de aliskireno. Sin embargo, los compuestos potencialmente inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos que median en la recaptación de aliskireno están ampliamente presentes en las frutas, vegetales, y otros muchos productos procedentes de plantas. Por ello las bebidas que contienen extractos de plantas, incluyendo infusiones, no deben tomarse junto con aliskireno (ver sección 4.2).

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

Se requiere precaución con el uso concomitante

Interacciones con la gpP
En estudios preclínicos se ha observado que el MDR1/Mdr1a/1b (gpP) es el mayor sistema de eflujo relacionado con la absorción intestinal y la excreción biliar de aliskireno (ver sección 5.2). Rifampicina, un inductor de la gpP, en un ensayo clínico redujo la biodisponibilidad de aliskireno en aproximadamente un 50%. Otros inductores de la gpP (hierba de San Juan o Hipérico) podrían disminuir la biodisponibilidad de aliskireno. Si bien esto no ha sido investigado con respecto a aliskireno, 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 aliskireno (300 mg) provocó un aumento del 76% o 97%, respectivamente, del AUC de aliskireno. Es de esperar que el cambio en los niveles plasmáticos de aliskireno en presencia de ketoconazol o verapamilo esté dentro del rango que se alcanzaría si se doblara la dosis de aliskireno. En estudios clínicos controlados se demostró que dosis de aliskireno 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 aliskireno y ketoconazol potencia la absorción gastrointestinal de aliskireno y disminuye su excreción biliar. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskireno 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 aumentas 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. Sería aconsejable controlar de manera rutinari los niveles de potasio si se considera necesaria la administración concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
Los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskireno. En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskireno 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 aliskireno con AINEs, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Furosemida y torasemida
La administración concomitante de aliskireno y furosemida no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de aliskireno pero redujo la exposición a furosemida en un 20-30% (no se ha investigado el efecto de aliskireno sobre furosemida administrada por vía intramuscular o intravenosa). Tras dosis múltiples de furosemida (60 mg/día) la administración concomitante con aliskireno (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 aliskireno (84,6 kg) fue mayor que el peso de pacientes tratados con furosemida sola (83,4 kg). Con 150 mg/día de aliskireno 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 aliskireno. Se conoce que la excreción renal de torasemida está mediada por transportadores de aniones orgánicos (OAT). Aliskireno se excreta mínimamente por vía renal y sólo un 0,6% de la dosis de aliskireno se recupera en orina tras la administración oral (ver sección 5.2). Sin embargo, dado que aliskireno ha demostrado ser un sustrato para el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1A2 (OATP1A2) (ver sección "Inhibidores del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)" abajo), aliskireno tiene el potencial de reducir la exposición a la torasemida plasmática mediante una interferencia con el proceso de absorción.

En pacientes tratados con aliskireno 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 aliskireno 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 aliskireno sobre la farmacocinética de warfarina.

Interacciones con los alimentos
A pesar de que se ha demostrado que las comidas (bajo o alto contenido en grasa) reducen la absorción de aliskireno de forma significativa, se ha demostrado que la eficacia de aliskireno es similar cuando se toma con una comida ligera o sin comida (ver sección 4.2). Los datos clínicos disponibles no sugieren un efecto aditivo de diferentes tipos de alimentos y/o bebidas; sin embargo, el potencial sobre la disminución de la biodisponibilidad de aliskireno debido a este efecto aditivo no se ha estudiado y por ello no puede excluirse.

Interacción farmacocinética con otros medicamentos
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 aliskireno 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
Aliskireno no inhibe los isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A). Aliskireno no induce el CYP3A4. Por tanto, no cabe esperar que aliskireno afecte la exposición sistémica de sustancias que inhiban, induzcan o se metabolicen por estos enzimas. Aliskireno 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 aliskireno 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 aliskireno (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 aliskireno 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 aliskireno cuando se administran concomitantemente (ver sección "Zumo de fruta y bebidas que contienen extractos de plantas" arriba).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de aliskireno en mujeres embarazadas. Aliskireno 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, aliskireno 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.

Lactancia

Se desconoce si aliskireno/metabolitos se excretan en la leche materna. Aliskireno se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Aliskireno no se debe utilizar durante la lactancia.

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. Cuando se conduzca o se utilice maquinaria ocasionalmente pueden producirse mareo o somnolencia asociados a Rasilez.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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.

Tabla de reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad de aliskireno en más de 7.800 pacientes, incluyendo unos 2.300 tratados durante unos 6 meses, y más de 1.200 durante 1 año. Las reacciones adversas se enumeran bajo cada epígrafe de frecuencia en orden decreciente de frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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).

Tabla 1

Trastornos del sistema inmunológico		
	Raras:	Reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso		
	Frecuentes:	Mareo
Trastornos del oído y del laberinto		
	Frecuencia no conocida:	Vértigo
Trastornos cardiacos		
	Poco frecuentes:	Palpitaciones, edema periférico
Trastornos vasculares		
	Poco frecuentes:	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
	Poco frecuentes:	Tos
	Frecuencia no conocida:	Disnea
Trastornos gastrointestinales		
	Frecuentes:	Diarrea
	Frecuencia no conocida:	Náuseas, vómitos
Trastornos hepatobiliares		
	Frecuencia no conocida:	Trastorno hepático*, ictericia, hepatitis, fallo hepático**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	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
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	Frecuentes:	Artralgia
Trastornos renales y urinarios		
	Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, deterioro de la función renal
Exploraciones complementarias		
	Frecuentes:	Hiperpotasemia
	Poco frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas
	Raras:	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, aumento de la creatinina en sangre
	Frecuencia no conocida:	Hiponatremia

*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 aliskireno.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema.
En estudios clínicos controlados, raramente se notificaron casos de angioedema y reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con aliskireno, 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 aliskireno 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.

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

Población pediátrica

Se ha evaluado la seguridad de aliskireno en un estudio aleatorizado, doble ciego de 8 semanas en 267 pacientes hipertensos de 6 a 17 años de edad, la mayoría con sobrepeso/obesidad, seguido de un ensayo de extensión que incluyó 208 pacientes tratados durante 52 semanas. Se realizó un estudio adicional de 52 a 104 semanas no intervencionista observacional de extensión en 106 pacientes (no se administró tratamiento del estudio) con el objetivo de evaluar la seguridad a largo plazo en términos de crecimiento y desarrollo de niños de 6-17 años con hipertensión (primaria o secundaria) al inicio, tratados previamente con aliskireno.
La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños fue en general similar a la observada en adultos hipertensos. En general no se observó un impacto adverso clínicamente relevante en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad tras el tratamiento con aliskireno hasta un año de acuerdo con el desarrollo físico, evaluado en pacientes con hipertensión primaria o secundaria, y con el desarrollo neurocognitivo evaluado solo en pacientes con hipertensión secundaria (19 pacientes: 9 tratados anteriormente con aliskireno y 10 tratados anteriormente con enalapril) (ver las secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

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 aliskireno.

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 aliskireno por diálisis fue bajo (< 2% del aclaramiento oral). Por ello, la diálisis no es adecuada para tratar una sobreexposición a aliskireno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Mediante la inhibición del enzima renina, aliskireno 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 aliskireno disminuye la ARP en pacientes hipertensos en aproximadamente un 50-80%. Se observaron reducciones similares con aliskireno en combinación con otros agentes antihipertensivos. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre ARP.

Eficacia clínica y seguridad

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de aliskireno 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. Aliskireno 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 aliskireno 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 aliskireno con el diurético hidroclorotiazida, el antagonista de los canales del calcio amlodipino y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron bien toleradas. Se 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 aliskireno 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 aliskireno 150 mg/amlodipino 5 mg frente a 11,2% con amlodipino 10 mg).

La eficacia y seguridad del tratamiento basado en aliskireno se compararon con el tratamiento basado en ramipril en un ensayo clínico de no inferioridad de 9 meses en 901 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) con hipertensión esencial sistólica. Aliskireno 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 aliskireno 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 aliskireno 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 aliskireno (14,2% vs. 4,4%), mientras que la diarrea fue más frecuente en el régimen con aliskireno que en el régimen con ramipril (6,6% vs. 5,0%).

En un ensayo clínico de 8 semanas en 754 pacientes hipertensos de edad avanzada (≥ 65 años) y de edad muy avanzada (30% ≥ 75 años) aliskireno 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 aliskireno en comparación con 150 mg de aliskireno. Las tres dosis fueron bien toleradas en pacientes de edad avanzada y en pacientes de edad muy avanzada. En un análisis combinado de datos de eficacia y de seguridad de estudios clínicos de hasta 12 meses de duración, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la presión sanguínea entre aliskireno 300 mg y aliskireno 150 mg en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

En pacientes hipertensos obesos que no respondieron adecuadamente a HCTZ 25 mg, la adición de aliskireno 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 cardiaca 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 aliskireno 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 aliskireno en comparación con placebo añadido al tratamiento de base.

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

Aliskireno 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^2) 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 aliskireno 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 porqué era poco probable que los participantes se beneficiaran de la administración de aliskireno. Los resultados finales del ensayo indicaron una tasa de riesgo para la variable principal de 1,097 a favor del grupo con placebo (Intervalo de confianza al 95,4%: 0,987; 1,218; valor de p de 2-colas p=0,0787). Además, se observó un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos con aliskireno en comparación con placebo (38,2% frente al 30,3%). En particular hubo un aumento de la incidencia de disfunción renal (14,5% frente al 12,4%), hiperpotasemia (39,1% frente al 29,0%), acontecimientos relacionados con hipotensión (19,9% frente al 16,3%) y variables finales adjudicadas a ictus (3,4% frente al 2,7%). El aumento de la incidencia de ictus fue mayor en pacientes con insuficiencia renal.

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

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

Se evaluó el beneficio para la mortalidad y la morbilidad cardiovascular de aliskireno en un ensayo doble ciego comparativo con tratamiento activo y aleatorizado en 7.064 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y fracción de eyección del ventriculo izquierdo disminuida, de los cuales un 62% tenía antecedentes de hipertensión. La variable principal fue una variable compuesta de muerte cardiovascular y primera hospitalización por insuficiencia cardiaca.

En este estudio, se comparó aliskireno a una dosis objetivo de 300 mg con enalapril a una dosis objetivo de 20 mg añadido al tratamiento habitual que incluyó un betabloqueante (y un antagonista del receptor mineralocorticoide en un 37% de los pacientes) y un diurético según necesidad. El ensayo también evaluó la combinación de aliskireno y enalapril. La duración media del seguimiento fue de 3,5 años. El resultado final del ensayo no demostró que estadísticamente aliskireno fuera no inferior a

enalapril en la variable principal, sin embargo, en esencia no hubo diferencia en los ratios de incidencia observados entre aliskireno y enalapril (hazard ratio de 0,99 con un intervalo de confianza del 95%: 0,90-1,10). No hubo un beneficio significativo en la adición de aliskireno a enalapril (variable principal: hazard ratio de 0,93 con un intervalo de confianza del 95%: 0,85-1,03; p=0,1724, la combinación versus enalapril). Los efectos del tratamiento fueron similiares en los pacientes con diabetes y en los pacientes con insuficiencia renal. La incidencia de accidente cerebrovascular confirmado no fue significativamente diferente entre los grupos de aliskireno y enalapril (4,4% versus 4,0%; HR 1,12, IC del 95%: 0,848-1,485) o entre el grupo de la combinación y el de enalapril (3,7% versus 4,0%; HR 0,93, IC del 95%: 0,697-1,251). La incidencia de efectos adversos tendió a ser mayor en pacientes con diabetes, o con TFG <60 ml/min/1,73 m², o de edad ≥ 65 años; sin embargo, no hubo diferencia entre pacientes tratados con aliskireno y aquellos tratados con enalapril.

La incidencia de ciertas reacciones adversas fue similar entre los grupos de aliskireno y de enalapril mientras que hubo un aumento de la incidencia de eventos adversos en la combinación de aliskireno y enalapril: hiperpotasemia (21,4%, 13,2%, y 15,9% para las combinaciones, aliskireno y enalapril respectivamente); insuficiencia renal/ fallo renal (23,2%, 17,4% y 18,7%) y acontecimientos relacionados con hipotensión (27,0%, 22,3% y 22,4%).

Hubo un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de síncope con la combinación de aliskireno y enalapril comparado con enalapril en la población total (4,2% versus 2,8%; RR 1,51, IC del 95%: 1,11-2,05) y en el total de los subgrupos NYHA I/II (4,8% versus 3,0%; RR 1,62, IC del 95%: 1,14-2,29) y NYHA I/II con hipertensión (4,6% versus 3,6%; RR 1,75, IC del 95%: 1,23-2,49).

La incidencia de la fibrilación atrial fue de 11,1%, 13,3%, y 11,0% en los grupos de la combinación, de aliskireno, y de enalapril, respectivamente.

Estadísticamente, se encontraron incidencias significativamente más altas, de insuficiencia cardiaca y de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes NYHA I/II con hipertensión con aliskireno comparado con enalapril y de insuficiencia cardiaca crónica y extrasístole ventricular en pacientes NYHA III/IV con hipertensión. Para la combinación de aliskireno y enalapril hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de angina inestable comparado con enalapril.

No se observaron diferencias clínicas relevantes en los resultados de eficacia o seguridad en la población de pacientes de edad avanzada con antecedentes de hipertensión y insuficiencia cardiaca crónica Clase I-II comparado con el total de la población del ensayo.

Electrofisiología cardiaca

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

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de 8 semanas con aliskireno en monoterapia (3 grupos de dosis por peso [≥ 20 kg a < 50 kg; ≥ 50 kg a < 80 kg; ≥ 80 kg a ≤ 150 kg]: dosis baja 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; dosis media 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg]; y dosis alta 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], con una rango de dosis amplio entre los grupos de dosis baja, media y alta [1:6:24]) en 267 pacientes pediátricos hipertensivos de entre 6 y 17 años, la mayoría con sobrepeso/obesos, aliskireno disminuyó la presión sanguínea tanto en consulta como ambulatoria de manera dosis-dependiente durante la fase inicial de 4 semanas de determinación de dosis del estudio (Fase 1). Sin embargo, en las siguientes 4 semanas de la fase de retirada aleatorizada del estudio (Fase 2), el efecto de aliskireno se solapó con los efectos observados en pacientes que cambiaron a placebo en todos los grupos de dosis (baja, p=0,8894; media, p=0,9511; alta, p=0,0563). Las diferencias medias entre aliskireno y placebo para los grupos de dosis baja y media fueron <0,2 mmHg. El tratamiento con aliskireno fue bien tolerado en este estudio.

Este ensayo se amplió con un ensayo de 52 semanas doble ciego, aleatorizado para evaluar la

seguridad y tolerabilidad de aliskireno comparado con enalapril en 208 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 17 años de edad (de estado basal en el ensayo previo). La dosis de inicio en cada grupo se asignó en función del peso en tres grupos: ≥ 20 a < 50 kg, ≥ 50 a < 80 kg, y ≥ 80 a ≤ 150 kg. Las dosis de inicio de aliskireno fueron de 37,5/75/150 mg en los grupos de peso bajo, medio y alto respectivamente. Las dosis iniciales de enalapril fueron 2,5/5/10 mg en los grupos de peso bajo, medio y alto respectivamente. Se contempló la posibilidad de un ajuste opcional de las respectivas dosis de fármaco del ensayo a la dosis superior siguiente de acuerdo al peso mediante el doblado de la dosis con cada una de las dos dosis permitidas para el ajuste de dosis, hasta los 600 mg (dosis más alta en adultos) de aliskireno y hasta 40 mg de enalapril en los grupos de peso de ≥ 80 a ≤ 150 kg, en los casos en los que fue necesario controlar la presión arterial sistólica media en sedestación (msSBP) (p. ej.: msSBP debería ser menor del percentil 90 para edad, sexo y altura). En general, la edad media de los pacientes fue de 11,8 años con un 48,6% de los pacientes en el grupo de 6-11 años y 51,4% en el grupo de 12-17 años. El peso medio fue de 68,0 kg con un 57,7% de los pacientes con un IMC mayor o igual al percentil 95 para edad y género. Al final del ensayo de extensión, los cambios en la msSBP desde el basal fueron similares con aliskireno comparado con enalapril (-7.63 mmHg vs. -7.94 mmHg) en el conjunto completo de análisis. Sin embargo, la significación de las pruebas de no inferioridad no se mantuvo cuando se realizó el análisis por protocolo en el cual el cambio en la media cuadrática mínima en msSBP desde el basal fue de -7.84 mmHg con aliskireno y -7.84 mmHg con enalapril. Adicionalmente, debido a la posibilidad de ajustar en el caso de ser clinicamente necesario para controlar el msSBP, no se pueden extraer conclusiones sobre la posología adecuada de aliskireno en pacientes de 6 a 17 años de edad.

Después del primer estudio de ampliación de 52 semanas, los pacientes pediátricos de ambos sexos de 6 a 17 años de edad elegibles con hipertensión primaria y secundaria fueron incluidos en un estudio de 52 a 104 semanas de duración, sin tratamiento, no intervencionista, observacional y de extensión diseñado para evaluar el crecimiento y desarrollo de LT, mediante la medición de la estatura y el peso, con la adición de evaluaciones neurocognitivas y de la función renal en tanto que medidas de seguimiento realizadas solo en pacientes con hipertensión secundaria (19 pacientes: 9 tratados anteriormente con aliskireno y 10 tratados anteriormente con enalapril).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio medio en el peso, la estatura ni el IMC entre los grupos de tratamiento desde el inicio hasta la visita de LT 18 (semana 104) (análisis principal).

Después de 104 semanas (en la visita de LT 19 [semana 156]), los pacientes mostraron descensos de la media de CM desde el inicio en el peso y el IMC en ambos grupos de tratamiento, con un descenso ligeramente mayor en el grupo de tratamiento con aliskireno comparado con el que recibió enalapril.

Se produjo un mayor aumento de la media de CM desde el inicio en la estatura después de 104 semanas (en la visita de LT 19 [semana 156], pacientes con hipertensión secundaria) comparado con el aumento observado después de 52 semanas (en la visita de LT 18 [semana 104], pacientes con hipertensión primaria), algo esperado en estos pacientes pediátricos en crecimiento.

Los resultados de las evaluaciones neurocognitivas revelaron algunas mejoras en la mayoría de las puntuaciones de las pruebas, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con aliskireno 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 aliskireno se alcanzan después de 1-3 horas. La biodisponibilidad absoluta de aliskireno 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. Sin embargo, la eficacia de aliskireno fue similar cuando se tomó con una comida ligera o en estado de ayuno. Tras la administración de una dosis única diaria, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5-7 días; dichas concentraciones son aproximadamente el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

Transportadores

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

Distribución

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

Biotransformación

Se metaboliza aproximadamente el 1,4% de la dosis oral total. El enzima responsable de este metabolismo es CYP3A4.

Eliminación

La semivida de eliminación es de aproximadamente 40 horas (rango 34-41 horas). Aliskireno se elimina principalmente inalterado con las heces (78%). 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/No linealidad

La exposición a aliskireno 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

Aliskireno 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 aliskireno en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. La C_{max} y el AUC relativos de aliskireno 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 aliskireno en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver las secciones 4.2 y 4.4). No está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m^2).

La farmacocinética de aliskireno se evaluó en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que

recibían hemodiálisis. La administración de una dosis única de 300 mg de aliskireno se asoció a cambios muy pequeños en la farmacocinética de aliskireno (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 aliskireno en pacientes con ESRD. Por ello, si se considera necesaria la administración de aliskireno en pacientes con ESRD que reciben hemodiálisis, en estos pacientes no está justificado ningún ajuste de la dosis. Sin embargo, el uso de aliskireno no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática
La farmacocinética de aliskireno 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 aliskireno 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 aliskireno.

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

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, de 8 semanas con aliskireno en monoterapia en 267 pacientes hipertensos pediátricos de entre 6 y 17 años de edad, la mayoría con sobrepeso/obesos, siguiendo un ayuno, las concentraciones de aliskireno a día 28 fueron comparables a aquellas observadas en otros ensayos en adultos y en niños utilizando dosis similares de aliskireno (ver sección 5.1).

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de farmacología de seguridad no revelaron ninguna reacción adversa en la función del sistema nervioso central, respiratoria o cardiovascular. Los hallazgos durante los estudios de toxicidad a dosis repetidas en animales fueron consistentes con la potencial irritación local (tracto gastrointestinal) o con los efectos farmacológicos esperados de aliskireno.

En un estudio de 2 años en ratas y en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos no se detectó potencial carcinogénico para aliskireno. 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 aliskireno tiene potencial irritativo local (tracto gastrointetsinal) 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.

Aliskireno no mostró potencial mutagénico en los estudios de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo*.

Los estudios de toxicidad reproductiva con aliskireno 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).

Estudios en animales jóvenes

En un ensayo de toxicidad juvenil con ratas de 8 días de edad, la administración de 100 mg/kg/día y de 300 mg/kg/día de aliskireno (2,3 y 6,8 veces la dosis máxima recomendada en humanos) se asoció con una alta mortalidad y una morbilidad grave. En otro ensayo de toxicidad juvenil con ratas de 14 días, la administración de aliskireno a 300 mg/kg/día (8,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos) se asoció con un retraso en la mortalidad. La exposición sistémica a aliskireno en ratas de 8 días fue > 400 veces más alta que en ratas adultas. Los resultados de un estudio mecanicista mostraron que la expresión del gen MDR1 (P-gp) en ratas jóvenes fue significativamente inferior cuando se comparó con ratas adultas. La exposición aumentada a aliskireno en ratas jóvenes parece atribuirse principalmente a la falta de maduración de P-gp en el tracto gastrointetsinal. Por lo tanto, hay una potencial sobreexposición a aliskireno en pacientes pediátricos con un sistema MDR1 de eflujo inmaduro (ver las secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Crospovidona, tipo A
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Povidona, K-30
Sílice coloidal anhidra
Hipromelosa tipo de sustitución 2910 (3 mPa·s)
Macrogol 4000
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 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película
Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
Envases unitarios que contienen 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 comprimidos.
Envases unitarios que contienen 56x1 comprimidos en blisters unidosis perforados.
Envases múltiples que contienen 280 (20x14) comprimidos.
Envases múltiples que contienen 98 (2x49x1) comprimidos en blisters unidosis perforados.

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película
Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
Envases unitarios que contienen 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 comprimidos.
Envases unitarios que contienen 56x1 comprimidos en blisters unidosis perforados.
Envases múltiples que contienen 280 (20x14) comprimidos.
Envases múltiples que contienen 98 (2x49x1) comprimidos en 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

LXO Ireland DAC
13 Merrion Square North,
Dublin 2,
D02 HW89
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/021-030

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película
EU/1/07/405/031-040

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

Fecha de la primera autorización: 22/agosto/2007
Fecha de la última renovación: 22/mayo/2017

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(S) RESPONSABLE(S) 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(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes
Delpharm Milano S.R.L.,
Via Carnevale, 1,
Segrate (MI),
20054,
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 (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior 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).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

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
aliskireno

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskireno (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
56 x 1 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°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

LXO Ireland DAC
13 Merrion Square North,
Dublin 2,
D02 HW89
Irlanda

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 x 1 comprimidos recubiertos con película
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

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasilez 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER
BLÍSTER (CALENDARIO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película
aliskireno

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LXO Ireland DAC

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR 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
aliskireno

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.
49 x 1 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°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

LXO Ireland DAC
13 Merrion Square North,
Dublin 2,
D02 HW89
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/405/029 98 comprimidos recubiertos con película (2x49x1)
EU/1/07/405/030 280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

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
aliskireno

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 280 (20 envases de 14) comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple: 98 (2 envases de 49 x 1) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°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

LXO Ireland DAC
13 Merrion Square North,
Dublin 2,
D02 HW89
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/405/029 98 comprimidos recubiertos con película (2x49x1)
EU/1/07/405/030 280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasilez 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

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
aliskireno

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskireno (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
56 x 1 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°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

LXO Ireland DAC
13 Merrion Square North,
Dublin 2,
D02 HW89
Irlanda

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 x1 comprimidos recubiertos con película
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

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasilez 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER
BLÍSTER (CALENDARIO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película
aliskireno

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LXO Ireland DAC

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR 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
aliskireno

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.
49 x 1 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°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

LXO Ireland DAC
13 Merrion Square North,
Dublin 2,
D02 HW89
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/405/039	98 comprimidos recubiertos con película (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

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
aliskireno

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 280 (20 envases de 14) comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple: 98 (2 envases de 49 x 1) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°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

LXO Ireland DAC
13 Merrion Square North,
Dublin 2,
D02 HW89
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/405/039 98 comprimidos recubiertos con película (2x49x1)
EU/1/07/405/040 280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasilez 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película
Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película
aliskireno

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

Contenido del prospecto

1. Qué es 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

Este medicamento contiene un principio activo llamado aliskireno. Aliskireno pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la renina. 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.

Esto ayuda a disminuir la presión arterial alta en pacientes adultos. 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 cardiaca, 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 aliskireno o a alguno 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 aliskireno.
  - 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 o insuficiencia renal y se lo está tratando con una de las siguientes clases de medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión (presión arterial alta):
  - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como enalapril, lisinopril, ramipril o
  - un antagonista de los receptores de la angiotensina II como valsartán, telmisartán, irbesartán.
- si el paciente es menor de 2 años de edad.

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 (presión arterial alta):
  - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como enalapril, lisinopril, ramipril o
  - un antagonista de los receptores de la angiotensina II como valsartán, telmisartán, irbesartán.
- si tiene insuficiencia renal, su médico considerará cuidadosamente si este medicamento 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 este medicamento 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 tiene diarrea grave y persistente debe dejar de tomar Rasilez.

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos (por ejemplo, potasio) en la sangre a intervalos regulares.

Véase también la sección “No tome Rasilez”.

Niños y adolescentes
Este medicamento no puede usarse en bebés desde recién nacidos hasta menos de 2 años de edad. No debe usarse en niños desde los 2 años hasta menos de 6 años de edad, y no se recomienda para su uso en niños y adolescentes desde los 6 años hasta menos de 18 años de edad. Esto se debe a que no se conocen la seguridad ni los riesgos en esta población.

Personas de edad avanzada
La dosis normal de aliskireno al inicio del tratamiento en los pacientes de edad avanzada de 65 años o más es de 150 mg. 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.

Otros medicamentos y Rasilez
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

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.
- un antagonista de los receptores de la angiotensina II o un inhibidor de la enzima convertidora

de angiotensina (ver las secciones “No tome Rasilez” y “Advertencias y precauciones”).
- 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 alimentos y bebidas
Debe tomar este medicamento bien con una comida ligera o bien sin comida una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Debe evitar tomar este medicamento junto con zumo de fruta y/o bebidas que contienen extractos de plantas (incluyendo infusiones), ya que podría reducir la eficacia de este medicamento.

Embarazo y lactancia
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 este medicamento antes de quedarse embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en lugar de este medicamento. No se recomienda utilizarlo 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 este medicamento 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.

Personas de edad avanzada

La dosis normal de aliskireno al inicio del tratamiento es de 150 mg. En la mayoría de los pacientes de 65 años o mayores, la dosis de 300 mg de aliskireno no es más beneficiosa para reducir la presión arterial que la dosis de 150 mg.

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

Forma de administración
Tragar el comprimido entero con un poco de agua. Debe tomar este medicamento una vez al día siempre con comida o siempre sin comida, preferiblemente a la misma hora cada día. Debe establecer un horario adecuado para tomar el medicamento de la misma forma cada día, de acuerdo a un patrón regular respecto al tiempo de sus comidas. Debe evitar tomar este medicamento junto con zumo de fruta y/o bebidas que contienen extractos de plantas (incluyendo infusiones). Durante su tratamiento, su médico puede ajustar su dosis dependiendo de la respuesta de su presión arterial.

Si toma más Rasilez del que debe
Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de este medicamento, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que necesite asistencia médica.

Si olvidó tomar Rasilez
Si olvidó tomar una dosis de este medicamento, 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. **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.

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 (necrolisis 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)*: aumento de los niveles de creatinina en sangre, disminución del nivel de hemoglobina en sangre (anemia), disminución del nivel de glóbulos rojos, enrojecimiento de la piel (eritema).
Frecuencia no conocida *(la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*: sensación de que todo gira alrededor, nivel bajo de sodio en sangre, dificultad para respirar, náuseas, vomitos, signos de alteración del hígado (náuseas, pérdida de apetito, orina de color oscuro o color amarillento de la piel y ojos).

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

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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 25°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 aliskireno (como hemifumarato).

Rasilez 150 mg comprimidos recubiertos con película
- Cada comprimido contiene 150 mg de aliskireno (como hemifumarato). Los demás componentes son crospovidona tipo A, hipromelosa tipo de sustitución 2910 (3 mPa s), estearato de magnesio, macrogol 4000, celulosa microcristalina, povidona K-30, sílice coloidal anhidra, talco, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro negro (E 172), óxido de hierro rojo (E 172).

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película
- Cada comprimido contiene 300 mg de aliskireno (como hemifumarato). Los demás componentes son crospovidona tipo A, hipromelosa tipo de sustitución 2910 (3 mPa s), estearato de magnesio, macrogol 4000, celulosa microcristalina, povidona K-30, 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 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 150 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en los siguientes envases:
- Envases unitarios que contienen 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 comprimidos
- Envases unitarios que contienen 56x1 comprimidos en blisters unidosis perforados
- Envases múltiples que contienen 280 (20x14) comprimidos
- Envases múltiples que contienen 98 (2x49x1) comprimidos en blisters unidosis perforados

Rasilez 300 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en los siguientes envases:
- Envases unitarios que contienen 14, 28, 30, 50, 56, 90 o 98 comprimidos
- Envases unitarios que contienen 56x1 comprimidos en blisters unidosis perforados
- Envases múltiples que contienen 280 (20x14) comprimidos
- Envases múltiples que contienen 98 (2x49x1) comprimidos en blisters unidosis perforados

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización
LXO Ireland DAC
13 Merrion Square North,
Dublin 2,
D02 HW89
Irlanda

Responsable de la fabricación
Delpharm Milano S.R.L.,
Via Carnevale, 1,
Segrate (MI),
20054,
Italia

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