

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato), 5 mg de amlodipino (como besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película ovalado convexo, de color blanco violáceo, con los bordes biselados, marcado con «YIY» en una cara y «NVR» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rasitrio está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial como terapia de sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con la combinación de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida administrados simultáneamente con el mismo nivel de dosis que en la combinación.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Rasitrio es un comprimido al día.

Los pacientes que reciben aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida en comprimidos separados administrados simultáneamente a la misma hora del día pueden cambiarse a un comprimido de la combinación fija de Rasitrio que contenga las mismas dosis de los componentes.

La combinación a dosis fija sólo debe utilizarse después de que tras la titulación de la dosis se haya conseguido un efecto estable con los monocomponentes administrados simultáneamente. La dosis debe individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada a partir de 65 años

Existe evidencia de un aumento del riesgo de acontecimientos adversos relacionados con una hipotensión en pacientes de 65 años o mayores tratados con Rasitrio. Por ello, se recomienda una especial precaución cuando se administre Rasitrio a pacientes de 65 años o mayores.

La dosis de inicio recomendada de aliskiren en este grupo de pacientes 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.

Pacientes de edad avanzada de 75 años o mayores

Se dispone de datos muy limitados sobre el uso de Rasitrio en pacientes de 75 años o mayores (ver sección 5.2). El uso de Rasitrio en pacientes de 75 años o mayores debe restringirse a aquellos en los que se ha conseguido el control de la presión arterial con la combinación libre de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida administrados simultáneamente sin que se acompañe de problemas de seguridad, en particular hipotensión. Se recomienda una precaución extrema, incluyendo una monitorización frecuente de la presión arterial (see sections 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada (TFG) 89-60 ml/min/1,73 m² y 59-30 ml/min/1,73 m², respectivamente) (ver secciones 4.4 y 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, la administración de Rasitrio está contraindicada en pacientes con anuria y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²). El uso concomitante de Rasitrio con antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Rasitrio está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe tenerse precaución cuando se administra Rasitrio en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o en pacientes con enfermedad hepática progresiva. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a otros derivados de la dihidropiridina, o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Anuria.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatremia, hipercalcemia, hiperuricemia sintomática e hipopotasemia refractaria.
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la glicoproteína P (gpP), y otros inhibidores potentes de la gpP (p. ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej. estenosis de la aorta de grado severo).
- Insuficiencia cardiaca con inestabilidad hemodinámica tras un infarto agudo de miocardio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

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

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

La hipotensión sintomática ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con hipertensión no complicada tratados con Rasitrio, que en aquellos tratados con una combinación doble de aliskiren/amlodipino, aliskiren/hidroclorotiazida o amlodipino/hidroclorotiazida.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes, si bien son más probables en pacientes con alergia y asma.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerbaban o activaban el lupus eritematoso sistémico.

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

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

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

El uso de aliskiren en combinación con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3).

Pacientes geriátricos de 65 años y mayores

Se recomienda una especial precaución cuando se administre Rasitrio a pacientes de 65 años o mayores. La hipotensión sintomática ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con hipertensión no complicada tratados con Rasitrio, que en aquellos tratados con una combinación doble de aliskiren/amlodipino, aliskiren/hidroclorotiazida o amlodipino/hidroclorotiazida. Los pacientes de 65 años o mayores, son más susceptibles a reacciones adversas relacionadas con hipotensión tras un tratamiento con Rasitrio (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

Pacientes geriátricos de 75 años y mayores

Se dispone de datos muy limitados de eficacia y seguridad sobre el uso de Rasitrio en pacientes de 75 años o mayores. Se recomienda una precaución extrema, incluyendo una monitorización frecuente de la presión arterial (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia cardiaca

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

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

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

Riesgo de hipotensión sintomática

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

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

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

Desequilibrio electrolítico

El tratamiento con Rasitrio solo debe iniciarse tras corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida debe interrumpirse la administración de Rasitrio hasta corregir de forma estable el balance de potasio.

Con el uso de diuréticos tiazídicos puede desarrollarse una hipopotasemia. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, pacientes que presentan una diuresis enérgica, pacientes con una inadecuada ingesta de electrolitos por vía oral y pacientes que reciben una terapia concomitante con corticosteroides o hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secciones 4.5 y 4.8).

En cambio, durante la experiencia post-comercialización con aliskiren se han observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden exacerbarse con el uso concomitante de otros agentes que actúan sobre el SRAA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. El uso concomitante de aliskiren con IECAs o ARA II está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.5 y 4.8).

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el tratamiento con Rasitrio se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la hiponatremia.

Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio y pueden causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Rasitrio está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Rasitrio si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

No hay evidencia de que Rasitrio reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por los diuréticos. El déficit de cloruros es generalmente leve y normalmente no requiere tratamiento.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando Rasitrio se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero incluyendo potasio, creatinina y ácido úrico. No hay datos disponibles en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (creatinina sérica $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ o $1,70 \text{ mg/dl}$ en mujeres y $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ o $2,00 \text{ mg/dl}$ en hombres y/o una tasa de filtración glomerular estimada (TFG) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular. Rasitrio está contraindicado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (TFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o anuria (ver secciones 4.2. y 4.3). No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

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

No hay experiencia respecto a la administración de Rasitrio en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal, por ello debe tenerse precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Rasitrio está contraindicado en pacientes hipertensos con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2). Debe tenerse precaución cuando se administra Rasitrio a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada o enfermedad hepática progresiva (ver secciones 4.2 y 5.2).

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Efectos metabólicos y endocrinos

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los medicamentos hipoglucemiantes orales durante el tratamiento con Rasitrio. El uso concomitante de Rasitrio con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (ver sección 4.3).

Debido al componente hidroclorotiazida, Rasitrio está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática (ver sección 4.3). La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Rasitrio está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Rasitrio si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparatidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

Estenosis de la arteria renal

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

Reacciones anafilácticas y angioedema

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

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

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

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

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

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

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento con Rasitrio aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Glaucoma agudo de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a semanas del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información sobre las interacciones de Rasitrio

Un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con hipertensión no indicó ningún cambio clínico importante en la exposición en estado estacionario (AUC) y C_{max} de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida en comparación con las correspondientes terapias dobles.

Medicamentos que modifican los niveles séricos de potasio: El efecto depletor de potasio de hidroclorotiazida está atenuado por el efecto ahorrador de potasio de aliskiren. Sin embargo, sería de esperar que este efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico fuese potenciado por otros medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (p. ej. otros diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), amfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico). En cambio, el uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero: Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico cuando Rasitrio se administra con medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero (p. ej. glucósidos digitálicos, antiarrítmicos).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), ácido acetilsalicílico, y AINEs no selectivos: Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. Los AINEs también pueden debilitar la actividad diurética y antihipertensiva de la hidroclorotiazida.

En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren y hidroclorotiazida administrados 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 administrar Rasitrio con un AINE, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Información sobre las interacciones de aliskiren

Contraindicado (ver sección 4.3)

- *Doble bloqueo del SRAA*

La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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

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

No recomendado (ver sección 4.2)

- *Zumo de pomelo*

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

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Interacciones con la gpP*

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

- *Inhibidores moderados de la gpP*

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

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

El uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

- *Furosemida y torasemida*

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

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

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

- *Warfarina*

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

- *Interacciones con los alimentos*

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

Sin interacciones

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

- *Interacciones con CYP450*

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

- *Sustratos de la gpP o inhibidores débiles*

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

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

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

Información sobre las interacciones de amlodipino

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Inhibidores CYP3A4*

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

- *Inductores CYP3A4*

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

- *Zumo de pomelo*

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

- *Dantroleno (infusión)*

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

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

- Los efectos reductores de amlodipino sobre la presión arterial aumentan los efectos reductores de otros medicamentos antihipertensivos sobre la presión arterial.
- La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

Sin interacción

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

Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se administran concomitantemente:

No recomendado

- *Litio*

Las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, por ello puede incrementarse el riesgo de toxicidad por litio con hidroclorotiazida. No se recomienda la administración concomitante de litio e hidroclorotiazida. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Alcohol, barbitúricos o narcóticos*

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción de la actividad del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.

- *Amantadina*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por amantadina.

- *Agentes antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales)*

Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético (ver sección 4.4). Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

- *Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica*

La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (p. ej. atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.

- *Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota*

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfínpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

- *Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes*

Debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir *torsades de pointes*, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.

- *Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio*

El efecto hiponatémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.

- *Betabloqueantes y diazóxido*

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

- *Resinas de intercambio iónico*

La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.

- *Vitamina D y sales de calcio*

La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

- *Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes del músculo esquelético tales como los derivados del curare.

- *Agentes citotóxicos*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

- *Digoxina u otros glucósidos digitálicos*

La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por las tiazidas favorece la aparición de arritmias cardíacas causadas por los digitálicos (ver sección 4.4).

- *Metildopa*

Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

- *Contrastes yodados*

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

- *Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina)*

La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

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

Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar un edema gestacional, una hipertensión gestacional o una pre-eclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y hipoperfusión placentaria, sin que haya un efecto beneficioso en el desarrollo de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar una hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en casos raros en los que no puede utilizarse otro tratamiento.

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

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

Lactancia

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

La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de Rasitrio durante la lactancia. Si Rasitrio se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

Fertilidad

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

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). La fertilidad de ratas no se estuvo afectada con dosis de hasta 250 mg/kg/día de aliskiren y 4 mg/kg/día de hidroclorotiazida (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareo o somnolencia al tomar Rasitrio.

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Combinación de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

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

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con Rasitrio son hipotensión y mareo. Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales de Rasitrio (aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida) y descritas en los párrafos respectivos de cada componente individual pueden ocurrir con Rasitrio.

Tabla de reacciones adversas:

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

Información sobre Rasitrio

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema periférico

El edema periférico es conocido como una reacción adversa dosis dependiente de amlodipino y también se ha notificado con el tratamiento con aliskiren en la experiencia post-comercialización. La incidencia de edema periférico para Rasitrio en un ensayo clínico a corto plazo controlado doble activo fue del 7,1% comparado con un 8,0% para aliskiren/amlodipino, un 4,1% para amlodipino/hidroclorotiazida y un 2,0% para aliskiren/hidroclorotiazida, combinaciones dobles.

En un ensayo clínico a corto plazo con control activo, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con una hipotensión fue del 4,9% con Rasitrio frente al 3,7% con las combinaciones dobles. En pacientes ≥ 65 años la incidencia fue del 10,2% con Rasitrio frente al 5,4% con la combinación doble.

Información adicional sobre los componentes individuales

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

Aliskiren

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:

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas de aliskiren utilizando la misma convención de frecuencias que la descrita anteriormente para la combinación a dosis fija.

Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Mareo
Poco frecuentes:	Palpitaciones, edema periférico
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes:	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Diarrea
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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

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

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

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

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

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

Si aparecen signos que sugieran una reacción de hipersensibilidad/angioedema (en particular dificultades en la respiración o al tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua, mareo), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico (ver sección 4.4).

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

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

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

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

Niveles séricos de potasio: Con aliskiren se ha observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden ser exacerbados por el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el SRAA o por los AINEs. De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacciones alérgicas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raras	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión
Raras	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Somnolencia, cefalea (especialmente al inicio del tratamiento)
Poco frecuentes	Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia
Muy raras	Hipertonía, neuropatía periférica
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Palpitaciones
Muy raras	Infarto de miocardio, arritmias, (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación atrial)
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos
Muy raras	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, rinitis
Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas
Poco frecuentes	Vómitos, dispepsia, alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento), sequedad de boca
Muy raras	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas (la mayoría concordantes con colestasis)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema
Muy raras	Angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Hinchazón de los tobillos
Poco frecuentes	Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Alteraciones de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Impotencia, ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema, fatiga
Poco frecuentes	Dolor de pecho, astenia, dolor, malestar
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	Aumento de peso, pérdida de peso

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Medicamento con autorización anulada

Hydrochlorothiazida

La hidroclorotiazida ha sido ampliamente prescrita durante muchos años, con frecuencia a dosis más altas de las contenidas en Rasiurio. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados solo con diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Trombocitopenia, a veces con púrpura
Muy raras	Agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, leucopenia
Frecuencia no conocida	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipopotasemia
Frecuentes	Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Raras	Hipercalcemia, hiperglucemia, empeoramiento del estado metabólico diabético
Muy raras	Alcalosis hipoclorémica
Trastornos psiquiátricos	
Raras	Depresión, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Raras	Mareo, cefalea, parestesia
Trastornos oculares	
Raras	Deterioro visual
Frecuencia no conocida	Glaucoma agudo de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	
Raras	Arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raras	Distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Disminución del apetito, náuseas leves y vómitos
Raras	Malestar abdominal, estreñimiento, diarrea
Muy raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Raras	Colestasis intrahepática, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Urticaria y otras formas de erupción
Raras	Reacciones de fotosensibilidad
Muy raras	Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrotizante y necrolisis epidérmica tóxica
Frecuencia no conocida	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Espasmos musculares

Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	Disfunción renal, insuficiencia renal aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuencia no conocida	Astenia, fiebre
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Aumentos del colesterol y triglicéridos
Raras	Glucosuria

4.9 Sobredosis

Síntomas

La manifestación más probable de una sobredosis con Rasitrio sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de la combinación de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida.

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

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

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardíaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento

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

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

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

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, inhibidores de la renina; código ATC: C09XA54

Rasitrio combina tres principios activos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina, amlodipino al grupo de los antagonistas de los canales del calcio e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. Cuando se combinan, los efectos consolidados sobre la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la vasodilatación mediada por los antagonistas de los canales del calcio y la excreción de sodio dan lugar a una reducción de la presión arterial en mayor grado que la que corresponde a las combinaciones dobles.

Combinación de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de Rasitrio proporciona reducciones clínicamente significativas en la presión arterial sistólica y diastólica que se mantienen durante todo el intervalo de dosificación de 24 horas. Con la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas, se observó una mayor reducción de la presión arterial para Rasitrio respecto a cada una de las combinaciones doble en todas las horas, incluyendo las primeras horas de la mañana.

Rasitrio se estudió en un ensayo clínico randomizado, doble ciego, con control activo en 1.181 pacientes de los cuales 773 se clasificaron como hipertensos moderados (PASms 160-180 mmHg) y 408 como hipertensos severos (PASms >180 mmHg) a nivel basal. Un gran número de pacientes eran obesos (49%) y más del 14% de la población total tenía diabetes. Durante las primeras 4 semanas del tratamiento a doble ciego, los pacientes recibieron la combinación triple de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), o combinaciones dobles de aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipino 150/5 mg (N=282) y amlodipino/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Tras 4 semanas los pacientes fueron titulados forzosamente a la dosis mas alta de un tratamiento doble ciego de aliskiren/amlodipino/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipino 300/10 mg y amlodipino/HCTZ 10/25 mg durante 4 semanas adicionales.

En este estudio, Rasitrio a una dosis de 300/10/25 mg produjo reducciones medias de la presión arterial estadísticamente significativas (sistólica/diastólica) desde el basal de 37,9/20,6 mmHg en comparación a 31,4/18,0 mmHg con la combinación de aliskiren/amlodipino (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg con aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 30,8/17,0 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg) en pacientes con hipertensión moderada a grave. En pacientes con hipertensión grave (PAS \geq 180 mmHg), la reducción en la presión arterial desde el basal para Rasitrio y de las combinaciones dobles fueron respectivamente 49,5/22,5 mmHg comparado a 38,1/17,6 mmHg con la combinación de aliskiren/amlodipino (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg con aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 39,9/17,8 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg). En un subgrupo de 588 pacientes en el cual los pacientes >65 años apenas estuvieron representados y los >75 años estuvieron muy poco representados, la combinación de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida (300/10/25 mg) produjo una reducción media de la presión arterial sistólica/diastólica de 39,7/21,1 mmHg desde el valor basal, en comparación con 31,3/18,74 mmHg para aliskiren/amlodipino (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg para aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 29,2/16,4 mmHg para amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg) (el subgrupo está constituido por pacientes sin lecturas aberrantes, definido como una diferencia entre las lecturas de de la presión arterial sistólica (PAS) \geq 10 mmHg al inicio o final). El efecto de Rasitrio se observó en una semana tras el inicio del tratamiento. El efecto reductor de la presión arterial en pacientes con hipertensión de moderada a grave fue independiente de la edad, género, raza, índice de masa corporal y trastornos asociados al sobrepeso (síndrome metabólico y diabetes).

Rasitrio se asoció con una reducción significativa de la actividad de la renina plasmática (ARP) (-34%) respecto al valor basal mientras que la combinación doble de amlodipino con hidroclorotiazida aumentó la ARP (+170%). Las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre la ARP no se conocen en la actualidad.

En un ensayo clínico de seguridad abierto de 28 a 54 semanas, se midió la eficacia como variable secundaria de Rasitrio a una dosis de 300/10/25 mg y produjo unas reducciones medias de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 37,3/21,8 mmHg durante 28 a 54 semanas de tratamiento. La eficacia de Rasitrio se mantuvo durante un año de tratamiento, sin evidencia de pérdida de efecto.

En un ensayo clínico randomizado, doble ciego, con control activo, de 36 semanas en pacientes de edad avanzada cuya presión arterial no se controló con aliskiren/HCTZ 300/25 mg ($PAS \geq 140$ mmHg), se observaron reducciones de la presión arterial clínicamente significativas en la variable de la semana 36 en pacientes que recibieron Rasitrio a una dosis de 300/10/25 mg (desde reducciones en PASms/PADms de 15,0/8,6 mmHg en la semana 22 a reducciones de 30,8/14,1 mmHg en la variable de la semana 36).

Rasitrio se ha administrado a más de 1.155 pacientes en ensayos clínicos finalizados que incluyeron 182 pacientes durante un año o más. El tratamiento con Rasitrio fue bien tolerado a dosis de hasta 300 mg/10 mg/25 mg con una incidencia global de acontecimientos adversos similar a la de las correspondientes combinaciones dobles, a excepción de la hipotensión sintomática. En un ensayo clínico controlado a corto plazo, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con una hipotensión fue del 4,9% con Rasitrio frente al 3,7% con combinaciones dobles. En pacientes ≥ 65 años la incidencia fue del 10,2% con Rasitrio frente al 5,4% con combinaciones dobles.

La incidencia de acontecimientos adversos no mostró ninguna asociación con el género, edad (con excepción de hipotensión sintomática), índice de masa corporal, raza o etnia. Los acontecimientos adversos generalmente fueron de naturaleza leve y transitoria. En pacientes mayores de 75 años o pacientes con co-morbilidad cardiovascular importante se dispone de información sobre seguridad muy limitada. La discontinuación del tratamiento debido a acontecimientos adversos clínicos se produjo en un 3,6% de pacientes tratados con Rasitrio frente al 2,4% con aliskiren/amlodipino, 0,7% con aliskiren/hidroclorotiazida y un 2,4% con amlodipino/hidroclorotiazida.

Aliskiren

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

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

Hipertensión

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

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

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

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

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

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

En un ensayo clínico de 36 semanas con 820 pacientes con disfunción isquémica del ventrículo izquierdo no se observaron cambios en el remodelado ventricular, evaluado por el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo con aliskiren en comparación con placebo añadido al tratamiento basal.

Las tasas combinadas de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio recurrente, accidente cerebrovascular y muerte súbita resucitada fueron similares en el grupo de aliskiren y el grupo placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con aliskiren hubo una tasa significativamente mayor de hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal en comparación con el grupo placebo.

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

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

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

En la actualidad los datos de eficacia a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con aliskiren no están disponibles (ver sección 4.4).

Electro fisiología 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.

Amlodipino

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

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

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

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

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

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

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia cardiaca

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

Uso en pacientes con hipertensión

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

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

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

Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na^+Cl^- , compitiendo por el lugar del Cl^- , por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Combinación aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

Tras la administración oral de un comprimido de combinación fija de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron en 1-2 horas para aliskiren, en 8 horas para amlodipino, y en 2-3 horas para hidroclorotiazida. La velocidad y extensión de la absorción de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida tras la administración de un comprimido de una combinación fija fueron similares a cuando se administra como formas de dosificación individual.

Los resultados de un ensayo que estudió los efectos de los alimentos y que utilizó una comida estándar con un alto contenido en grasas con un comprimido de la combinación fija de 300/10/25 mg mostró que los alimentos reducen la velocidad y extensión de la absorción de aliskiren en el comprimido de combinación fija con una magnitud de efecto similar al de aliskiren en monoterapia. Los alimentos no tienen efecto alguno sobre la farmacocinética de amlodipino o hidroclorotiazida en el comprimido de la combinación fija.

Aliskiren

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

Linealidad

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

Población pediátrica

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

Amlodipino

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

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

Linealidad

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

Hidroclorotiazida

Absorción

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (T_{max} de approx. 2 h) después de una dosis oral.

El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución

El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Biotransformación y eliminación

La hidroclorotiazida se elimina predominantemente como metabolito inalterado. La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

Linealidad

El aumento del AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

Poblaciones especiales

Rasitrio es un tratamiento antihipertensivo eficaz en pacientes adultos con independencia del género, edad, índice de masa corporal y etnia que se administra una vez al día.

Insuficiencia renal

Debido al componente hidroclorotiazida, Rasitrio está contraindicado en pacientes con anuria o insuficiencia renal grave ($TFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver sección 4.3). No se requiere un ajuste de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.4 y 4.2).

Se evaluó la farmacocinética de aliskiren en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. La C_{max} y el AUC relativos de aliskiren en individuos con insuficiencia renal oscilaron entre 0,8 y 2 veces los valores en el estado estacionario en individuos sanos tras la administración de dosis únicas. Sin embargo, la variabilidad observada no se correlaciona con la gravedad de la insuficiencia renal. No se requiere un ajuste de la dosis inicial de aliskiren en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). Aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²). El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3).

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

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

Como es de esperar para un compuesto que se elimina casi exclusivamente por los riñones, la función renal tiene un marcado efecto en la farmacocinética de hidroclorotiazida. En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC.

Insuficiencia hepática

Rasitrio está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

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

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

Pacientes geriátricos

No se dispone de datos sobre la exposición sistémica tras la administración de Rasitrio en pacientes geriátricos. Cuando se administra solo, el AUC de aliskiren en los pacientes geriátricos (>65 años) es un 50% más alta que en sujetos jóvenes. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los sujetos jóvenes y de edad avanzada. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir y da lugar a un aumento del AUC y de la semivida de eliminación en los pacientes geriátricos. Por ello, se recomienda una especial precaución cuando se administre Rasitrio a pacientes de 65 años y mayores, y una precaución extrema para pacientes de 75 años o mayores (ver secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1).

Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes. No hay datos específicos sobre los efectos de hidroclorotiazida en los pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica (menores de 18 años)

No se ha investigado la farmacocinética de Rasitrio. Se ha realizado un estudio farmacocinético poblacional en 74 niños hipertensos con edades entre 1 a 17 años (con 34 pacientes de 6 a 12 años de edad y 28 pacientes de 13 a 17 años de edad) que recibieron amlodipino a dosis entre 1,25 y 20 mg administradas una o dos veces al día. En niños de 6 a 12 años y en adolescentes de 13-17 años el aclaramiento oral típico (CL/F) fue 22,5 y 27,4 l/h, respectivamente, en el sexo masculino y 16,4 y 21,3 l/h, respectivamente, en el sexo femenino. Se observó una gran variabilidad de exposición entre los individuos. Los datos notificados en niños menores de 6 años son limitados.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aliskiren/hidroclorotiazida y aliskiren/amlodipino

No se han realizado estudios no clínicos de la toxicología de Rasitrio solo ya que estos estudios se han realizado para los componentes individuales.

Los perfiles de toxicidad de la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida y aliskiren/amlodipino han sido bien caracterizados en estudios preclínicos. Ambas combinaciones fueron generalmente bien toleradas en ratas. Los hallazgos de estudios de toxicidad por vía oral de 2 y 13 semanas fueron consistentes con los de los estudios con los componentes individuales.

Aliskiren

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

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

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

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

Amlodipino

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

Toxicología reproductiva

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

Alteraciones de la fertilidad

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

Carcinogénesis, mutagénesis

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

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

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Hidroclorotiazida

Las evaluaciones preclínicas para apoyar la administración de hidroclorotiazida en humanos incluyeron estudios de genotoxicidad *in vitro* y estudios de carcinogénesis y toxicidad reproductiva en roedores. Se dispone de amplios datos clínicos para hidroclorotiazida y éstos se han incluido en las secciones relevantes.

Hidroclorotiazida no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de ratas y ratones de ambos sexos en los estudios en los que estas especies fueron expuestas vía administración en la dieta, a dosis de hasta 100 y 4 mg/kg/día respectivamente, antes del apareamiento y durante toda la gestación. Estas dosis de hidroclorotiazida en ratas y ratones equivalen a 19 y 1,5 veces, respectivamente, las dosis máximas recomendadas en humanos sobre la base de mg/m². (Los cálculos tienen en cuenta una dosis oral de 25 mg/día y un paciente de 60 kg.)

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Povidona
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blisters calendario de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
2 años

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
2 años

Blisters calendario de PA/Alu/PVC – Alu:
18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/001-012

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

Fecha de la primera autorización 22/noviembre/2011

Fecha de la última renovación

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato), 5 mg de amlodipino (como besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película ovalado convexo, de color rosa claro, con los bordes biselados, marcado con «LIL» en una cara y «NVR» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rasitrio está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial como terapia de sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con la combinación de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida administrados simultáneamente con el mismo nivel de dosis que en la combinación.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Rasitrio es un comprimido al día.

Los pacientes que reciben aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida en comprimidos separados administrados simultáneamente a la misma hora del día pueden cambiarse a un comprimido de la combinación fija de Rasitrio que contenga las mismas dosis de los componentes.

La combinación a dosis fija sólo debe utilizarse después de que tras la titulación de la dosis se haya conseguido un efecto estable con los monocomponentes administrados simultáneamente. La dosis debe individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada a partir de 65 años

Existe evidencia de un aumento del riesgo de acontecimientos adversos relacionados con una hipotensión en pacientes de 65 años o mayores tratados con Rasitrio. Por ello, se recomienda una especial precaución cuando se administre Rasitrio a pacientes de 65 años o mayores.

La dosis de inicio recomendada de aliskiren en este grupo de pacientes 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.

Pacientes de edad avanzada de 75 años o mayores

Se dispone de datos muy limitados sobre el uso de Rasitrio en pacientes de 75 años o mayores (ver sección 5.2). El uso de Rasitrio en pacientes de 75 años o mayores debe restringirse a aquellos en los que se ha conseguido el control de la presión arterial con la combinación libre de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida administrados simultáneamente sin que se acompañe de problemas de seguridad, en particular hipotensión. Se recomienda una precaución extrema, incluyendo una monitorización frecuente de la presión arterial (see sections 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada (TFG) 89-60 ml/min/1,73 m² y 59-30 ml/min/1,73 m², respectivamente) (ver secciones 4.4 y 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, la administración de Rasitrio está contraindicada en pacientes con anuria y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²). El uso concomitante de Rasitrio con antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Rasitrio está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe tenerse precaución cuando se administra Rasitrio en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o en pacientes con enfermedad hepática progresiva. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a otros derivados de la dihidropiridina, o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Anuria.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatremia, hipercalcemia, hiperuricemia sintomática e hipopotasemia refractaria.
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la glicoproteína P (gpP), y otros inhibidores potentes de la gpP (p. ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej. estenosis de la aorta de grado severo).
- Insuficiencia cardiaca con inestabilidad hemodinámica tras un infarto agudo de miocardio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

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

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

La hipotensión sintomática ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con hipertensión no complicada tratados con Rasitrio, que en aquellos tratados con una combinación doble de aliskiren/amlodipino, aliskiren/hidroclorotiazida o amlodipino/hidroclorotiazida.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes, si bien son más probables en pacientes con alergia y asma.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerbaban o activaban el lupus eritematoso sistémico.

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

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

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

El uso de aliskiren en combinación con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3).

Pacientes geriátricos de 65 años y mayores

Se recomienda una especial precaución cuando se administre Rasitrio a pacientes de 65 años o mayores. La hipotensión sintomática ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con hipertensión no complicada tratados con Rasitrio, que en aquellos tratados con una combinación doble de aliskiren/amlodipino, aliskiren/hidroclorotiazida o amlodipino/hidroclorotiazida. Los pacientes de 65 años o mayores, son más susceptibles a reacciones adversas relacionadas con hipotensión tras un tratamiento con Rasitrio (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

Pacientes geriátricos de 75 años y mayores

Se dispone de datos muy limitados de eficacia y seguridad sobre el uso de Rasitrio en pacientes de 75 años o mayores. Se recomienda una precaución extrema, incluyendo una monitorización frecuente de la presión arterial (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia cardiaca

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

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

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

Riesgo de hipotensión sintomática

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

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

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

Desequilibrio electrolítico

El tratamiento con Rasitrio solo debe iniciarse tras corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida debe interrumpirse la administración de Rasitrio hasta corregir de forma estable el balance de potasio.

Con el uso de diuréticos tiazídicos puede desarrollarse una hipopotasemia. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, pacientes que presentan una diuresis enérgica, pacientes con una inadecuada ingesta de electrolitos por vía oral y pacientes que reciben una terapia concomitante con corticosteroides o hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secciones 4.5 y 4.8).

En cambio, durante la experiencia post-comercialización con aliskiren se han observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden exacerbarse con el uso concomitante de otros agentes que actúan sobre el SRAA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. El uso concomitante de aliskiren con IECAs o ARA II está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.5 y 4.8).

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el tratamiento con Rasitrio se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la hiponatremia.

Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio y pueden causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Rasitrio está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Rasitrio si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

No hay evidencia de que Rasitrio reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por los diuréticos. El déficit de cloruros es generalmente leve y normalmente no requiere tratamiento.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando Rasitrio se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero incluyendo potasio, creatinina y ácido úrico. No hay datos disponibles en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (creatinina sérica $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ o $1,70 \text{ mg/dl}$ en mujeres y $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ o $2,00 \text{ mg/dl}$ en hombres y/o una tasa de filtración glomerular estimada (TFG) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular. Rasitrio está contraindicado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (TFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o anuria (ver secciones 4.2. y 4.3). No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

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

No hay experiencia respecto a la administración de Rasitrio en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal, por ello debe tenerse precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Rasitrio está contraindicado en pacientes hipertensos con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2). Debe tenerse precaución cuando se administra Rasitrio a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada o enfermedad hepática progresiva (ver secciones 4.2 y 5.2).

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Efectos metabólicos y endocrinos

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los medicamentos hipoglucemiantes orales durante el tratamiento con Rasitrio. El uso concomitante de Rasitrio con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (ver sección 4.3).

Debido al componente hidroclorotiazida, Rasitrio está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática (ver sección 4.3). La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Rasitrio está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Rasitrio si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparatidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

Estenosis de la arteria renal

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

Reacciones anafilácticas y angioedema

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

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

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

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

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

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

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento con Rasitrio aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Glaucoma agudo de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a semanas del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información sobre las interacciones de Rasitrio

Un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con hipertensión no indicó ningún cambio clínico importante en la exposición en estado estacionario (AUC) y C_{max} de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida en comparación con las correspondientes terapias dobles.

Medicamentos que modifican los niveles séricos de potasio: El efecto depletor de potasio de hidroclorotiazida está atenuado por el efecto ahorrador de potasio de aliskiren. Sin embargo, sería de esperar que este efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico fuese potenciado por otros medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (p. ej. otros diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico). En cambio, el uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero: Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico cuando Rasitrio se administra con medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero (p. ej. glucósidos digitálicos, antiarrítmicos).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), ácido acetilsalicílico, y AINEs no selectivos: Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. Los AINEs también pueden debilitar la actividad diurética y antihipertensiva de la hidroclorotiazida.

En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren y hidroclorotiazida administrados 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 administrar Rasitrio con un AINE, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Información sobre las interacciones de aliskiren

Contraindicado (ver sección 4.3)

- *Doble bloqueo del SRAA*

La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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

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

No recomendado (ver sección 4.2)

- *Zumo de pomelo*

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

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Interacciones con la gpP*

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

- *Inhibidores moderados de la gpP*

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

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

El uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

- *Furosemida y torasemida*

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

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

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

- *Warfarina*

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

- *Interacciones con los alimentos*

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

Sin interacciones

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

- *Interacciones con CYP450*

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

- *Sustratos de la gpP o inhibidores débiles*

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

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

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

Información sobre las interacciones de amlodipino

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Inhibidores CYP3A4*

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

- *Inductores CYP3A4*

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

- *Zumo de pomelo*

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

- *Dantroleno (infusión)*

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

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

- Los efectos reductores de amlodipino sobre la presión arterial aumentan los efectos reductores de otros medicamentos antihipertensivos sobre la presión arterial.
- La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

Sin interacción

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

Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se administran concomitantemente:

No recomendado

- *Litio*

Las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, por ello puede incrementarse el riesgo de toxicidad por litio con hidroclorotiazida. No se recomienda la administración concomitante de litio e hidroclorotiazida. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Alcohol, barbitúricos o narcóticos*

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción de la actividad del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.

- *Amantadina*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por amantadina.

- *Agentes antidiabéticos (p. ej. insulina y agentes antidiabéticos orales)*

Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético (ver sección 4.4). Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

- *Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica*

La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (p. ej. atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.

- *Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota*

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfínpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

- *Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes*

Debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir *torsades de pointes*, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.

- *Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio*

El efecto hiponatémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.

- *Betabloqueantes y diazóxido*

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

- *Resinas de intercambio iónico*

La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.

- *Vitamina D y sales de calcio*

La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

- *Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes del músculo esquelético tales como los derivados del curare.

- *Agentes citotóxicos*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

- *Digoxina u otros glucósidos digitálicos*

La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por las tiazidas favorece la aparición de arritmias cardíacas causadas por los digitálicos (ver sección 4.4).

- *Metildopa*

Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

- *Contrastes yodados*

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

- *Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina)*

La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

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

Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar un edema gestacional, una hipertensión gestacional o una pre-eclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y hipoperfusión placentaria, sin que haya un efecto beneficioso en el desarrollo de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar una hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en casos raros en los que no puede utilizarse otro tratamiento.

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

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

Lactancia

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

La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de Rasitrio durante la lactancia. Si Rasitrio se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

Fertilidad

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

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). La fertilidad de ratas no se estuvo afectada con dosis de hasta 250 mg/kg/día de aliskiren y 4 mg/kg/día de hidroclorotiazida (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareo o somnolencia al tomar Rasitrio.

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Combinación de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

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

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con Rasitrio son hipotensión y mareo. Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales de Rasitrio (aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida) y descritas en los párrafos respectivos de cada componente individual pueden ocurrir con Rasitrio.

Tabla de reacciones adversas:

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

Información sobre Rasitrio

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema periférico

El edema periférico es conocido como una reacción adversa dosis dependiente de amlodipino y también se ha notificado con el tratamiento con aliskiren en la experiencia post-comercialización. La incidencia de edema periférico para Rasitrio en un ensayo clínico a corto plazo controlado doble activo fue del 7,1% comparado con un 8,0% para aliskiren/amlodipino, un 4,1% para amlodipino/hidroclorotiazida y un 2,0% para aliskiren/hidroclorotiazida, combinaciones dobles.

En un ensayo clínico a corto plazo con control activo, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con una hipotensión fue del 4,9% con Rasitrio frente al 3,7% con las combinaciones dobles. En pacientes ≥ 65 años la incidencia fue del 10,2% con Rasitrio frente al 5,4% con la combinación doble.

Información adicional sobre los componentes individuales

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

Aliskiren

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:

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas de aliskiren utilizando la misma convención de frecuencias que la descrita anteriormente para la combinación a dosis fija.

Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Mareo
Poco frecuentes:	Palpitaciones, edema periférico
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes:	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Diarrea
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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

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

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

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

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

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

Si aparecen signos que sugieran una reacción de hipersensibilidad/angioedema (en particular dificultades en la respiración o al tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua, mareo), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico (ver sección 4.4).

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

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

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

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

Niveles séricos de potasio: Con aliskiren se ha observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden ser exacerbados por el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el SRAA o por los AINEs. De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacciones alérgicas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raras	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión
Raras	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Somnolencia, cefalea (especialmente al inicio del tratamiento)
Poco frecuentes	Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia
Muy raras	Hipertonía, neuropatía periférica
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Palpitaciones
Muy raras	Infarto de miocardio, arritmias, (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación atrial)
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos
Muy raras	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, rinitis
Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas
Poco frecuentes	Vómitos, dispepsia, alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento), sequedad de boca
Muy raras	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas (la mayoría concordantes con colestasis)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema
Muy raras	Angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Hinchazón de los tobillos
Poco frecuentes	Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Alteraciones de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Impotencia, ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema, fatiga
Poco frecuentes	Dolor de pecho, astenia, dolor, malestar
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	Aumento de peso, pérdida de peso

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Medicamento con autorización anulada

Hydrochlorothiazida

La hidroclorotiazida ha sido ampliamente prescrita durante muchos años, con frecuencia a dosis más altas de las contenidas en Rasiurio. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados solo con diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Trombocitopenia, a veces con púrpura
Muy raras	Agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, leucopenia
Frecuencia no conocida	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipopotasemia
Frecuentes	Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Raras	Hipercalcemia, hiperglucemia, empeoramiento del estado metabólico diabético
Muy raras	Alcalosis hipoclorémica
Trastornos psiquiátricos	
Raras	Depresión, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Raras	Mareo, cefalea, parestesia
Trastornos oculares	
Raras	Deterioro visual
Frecuencia no conocida	Glaucoma agudo de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	
Raras	Arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raras	Distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Disminución del apetito, náuseas leves y vómitos
Raras	Malestar abdominal, estreñimiento, diarrea
Muy raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Raras	Colestasis intrahepática, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Urticaria y otras formas de erupción
Raros	Reacciones de fotosensibilidad
Muy raras	Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrotizante y necrolisis epidérmica tóxica
Frecuencia no conocida	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Espasmos musculares

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida Disfunción renal, insuficiencia renal aguda

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes Impotencia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida Astenia, fiebre

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes Aumentos del colesterol y triglicéridos

Raras Glucosuria

4.9 Sobredosis

Síntomas

La manifestación más probable de una sobredosis con Rasitrio sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de la combinación de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida.

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

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

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardíaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento

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

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

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

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, inhibidores de la renina; código ATC: C09XA54

Rasitrio combina tres principios activos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina, amlodipino al grupo de los antagonistas de los canales del calcio e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. Cuando se combinan, los efectos consolidados sobre la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la vasodilatación mediada por los antagonistas de los canales del calcio y la excreción de sodio dan lugar a una reducción de la presión arterial en mayor grado que la que corresponde a las combinaciones dobles.

Combinación de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de Rasitrio proporciona reducciones clínicamente significativas en la presión arterial sistólica y diastólica que se mantienen durante todo el intervalo de dosificación de 24 horas. Con la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas, se observó una mayor reducción de la presión arterial para Rasitrio respecto a cada una de las combinaciones doble en todas las horas, incluyendo las primeras horas de la mañana.

Rasitrio se estudió en un ensayo clínico randomizado, doble ciego, con control activo en 1.181 pacientes de los cuales 773 se clasificaron como hipertensos moderados (PASms 160-180 mmHg) y 408 como hipertensos severos (PASms >180 mmHg) a nivel basal. Un gran número de pacientes eran obesos (49%) y más del 14% de la población total tenía diabetes. Durante las primeras 4 semanas del tratamiento a doble ciego, los pacientes recibieron la combinación triple de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), o combinaciones dobles de aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipino 150/5 mg (N=282) y amlodipino/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Tras 4 semanas los pacientes fueron titulados forzosamente a la dosis mas alta de un tratamiento doble ciego de aliskiren/amlodipino/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipino 300/10 mg y amlodipino/HCTZ 10/25 mg durante 4 semanas adicionales.

En este estudio, Rasitrio a una dosis de 300/10/25 mg produjo reducciones medias de la presión arterial estadísticamente significativas (sistólica/diastólica) desde el basal de 37,9/20,6 mmHg en comparación a 31,4/18,0 mmHg con la combinación de aliskiren/amlodipino (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg con aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 30,8/17,0 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg) en pacientes con hipertensión moderada a grave. En pacientes con hipertensión grave (PAS \geq 180 mmHg), la reducción en la presión arterial desde el basal para Rasitrio y de las combinaciones dobles fueron respectivamente 49,5/22,5 mmHg comparado a 38,1/17,6 mmHg con la combinación de aliskiren/amlodipino (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg con aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 39,9/17,8 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg). En un subgrupo de 588 pacientes en el cual los pacientes >65 años apenas estuvieron representados y los >75 años estuvieron muy poco representados, la combinación de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida (300/10/25 mg) produjo una reducción media de la presión arterial sistólica/diastólica de 39,7/21,1 mmHg desde el valor basal, en comparación con 31,3/18,74 mmHg para aliskiren/amlodipino (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg para aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 29,2/16,4 mmHg para amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg) (el subgrupo está constituido por pacientes sin lecturas aberrantes, definido como una diferencia entre las lecturas de de la presión arterial sistólica (PAS) \geq 10 mmHg al inicio o final). El efecto de Rasitrio se observó en una semana tras el inicio del tratamiento. El efecto reductor de la presión arterial en pacientes con hipertensión de moderada a grave fue independiente de la edad, género, raza, índice de masa corporal y trastornos asociados al sobrepeso (síndrome metabólico y diabetes).

Rasitrio se asoció con una reducción significativa de la actividad de la renina plasmática (ARP) (-34%) respecto al valor basal mientras que la combinación doble de amlodipino con hidroclorotiazida aumentó la ARP (+170%). Las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre la ARP no se conocen en la actualidad.

En un ensayo clínico de seguridad abierto de 28 a 54 semanas, se midió la eficacia como variable secundaria de Rasitrio a una dosis de 300/10/25 mg y produjo unas reducciones medias de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 37,3/21,8 mmHg durante 28 a 54 semanas de tratamiento. La eficacia de Rasitrio se mantuvo durante un año de tratamiento, sin evidencia de pérdida de efecto.

En un ensayo clínico randomizado, doble ciego, con control activo, de 36 semanas en pacientes de edad avanzada cuya presión arterial no se controló con aliskiren/HCTZ 300/25 mg ($PAS \geq 140$ mmHg), se observaron reducciones de la presión arterial clínicamente significativas en la variable de la semana 36 en pacientes que recibieron Rasitrio a una dosis de 300/10/25 mg (desde reducciones en PASms/PADms de 15,0/8,6 mmHg en la semana 22 a reducciones de 30,8/14,1 mmHg en la variable de la semana 36).

Rasitrio se ha administrado a más de 1.155 pacientes en ensayos clínicos finalizados que incluyeron 182 pacientes durante un año o más. El tratamiento con Rasitrio fue bien tolerado a dosis de hasta 300 mg/10 mg/25 mg con una incidencia global de acontecimientos adversos similar a la de las correspondientes combinaciones dobles, a excepción de la hipotensión sintomática. En un ensayo clínico controlado a corto plazo, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con una hipotensión fue del 4,9% con Rasitrio frente al 3,7% con combinaciones dobles. En pacientes ≥ 65 años la incidencia fue del 10,2% con Rasitrio frente al 5,4% con combinaciones dobles.

La incidencia de acontecimientos adversos no mostró ninguna asociación con el género, edad (con excepción de hipotensión sintomática), índice de masa corporal, raza o etnia. Los acontecimientos adversos generalmente fueron de naturaleza leve y transitoria. En pacientes mayores de 75 años o pacientes con co-morbilidad cardiovascular importante se dispone de información sobre seguridad muy limitada. La discontinuación del tratamiento debido a acontecimientos adversos clínicos se produjo en un 3,6% de pacientes tratados con Rasitrio frente al 2,4% con aliskiren/amlodipino, 0,7% con aliskiren/hidroclorotiazida y un 2,4% con amlodipino/hidroclorotiazida.

Aliskiren

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

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

Hipertensión

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

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

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

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

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

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

En un ensayo clínico de 36 semanas con 820 pacientes con disfunción isquémica del ventrículo izquierdo no se observaron cambios en el remodelado ventricular, evaluado por el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo con aliskiren en comparación con placebo añadido al tratamiento basal.

Las tasas combinadas de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio recurrente, accidente cerebrovascular y muerte súbita resucitada fueron similares en el grupo de aliskiren y el grupo placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con aliskiren hubo una tasa significativamente mayor de hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal en comparación con el grupo placebo.

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

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

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

En la actualidad los datos de eficacia a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con aliskiren no están disponibles (ver sección 4.4).

Electro fisiología 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.

Amlodipino

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

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

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

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

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

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

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia cardiaca

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

Uso en pacientes con hipertensión

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

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

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

Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na^+Cl^- , compitiendo por el lugar del Cl^- , por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Combinación aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

Tras la administración oral de un comprimido de combinación fija de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron en 1-2 horas para aliskiren, en 8 horas para amlodipino, y en 2-3 horas para hidroclorotiazida. La velocidad y extensión de la absorción de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida tras la administración de un comprimido de una combinación fija fueron similares a cuando se administra como formas de dosificación individual.

Los resultados de un ensayo que estudió los efectos de los alimentos y que utilizó una comida estándar con un alto contenido en grasas con un comprimido de la combinación fija de 300/10/25 mg mostró que los alimentos reducen la velocidad y extensión de la absorción de aliskiren en el comprimido de combinación fija con una magnitud de efecto similar al de aliskiren en monoterapia. Los alimentos no tienen efecto alguno sobre la farmacocinética de amlodipino o hidroclorotiazida en el comprimido de la combinación fija.

Aliskiren

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

Linealidad

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

Población pediátrica

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

Amlodipino

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

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

Linealidad

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

Hidroclorotiazida

Absorción

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (T_{max} de approx. 2 h) después de una dosis oral.

El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución

El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Biotransformación y eliminación

La hidroclorotiazida se elimina predominantemente como metabolito inalterado. La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

Linealidad

El aumento del AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

Poblaciones especiales

Rasitrio es un tratamiento antihipertensivo eficaz en pacientes adultos con independencia del género, edad, índice de masa corporal y etnia que se administra una vez al día.

Insuficiencia renal

Debido al componente hidroclorotiazida, Rasitrio está contraindicado en pacientes con anuria o insuficiencia renal grave ($TFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver sección 4.3). No se requiere un ajuste de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.4 y 4.2).

Se evaluó la farmacocinética de aliskiren en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. La C_{max} y el AUC relativos de aliskiren en individuos con insuficiencia renal oscilaron entre 0,8 y 2 veces los valores en el estado estacionario en individuos sanos tras la administración de dosis únicas. Sin embargo, la variabilidad observada no se correlaciona con la gravedad de la insuficiencia renal. No se requiere un ajuste de la dosis inicial de aliskiren en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). Aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²). El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3).

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

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

Como es de esperar para un compuesto que se elimina casi exclusivamente por los riñones, la función renal tiene un marcado efecto en la farmacocinética de hidroclorotiazida. En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC.

Insuficiencia hepática

Rasitrio está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

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

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

Pacientes geriátricos

No se dispone de datos sobre la exposición sistémica tras la administración de Rasitrio en pacientes geriátricos. Cuando se administra solo, el AUC de aliskiren en los pacientes geriátricos (>65 años) es un 50% más alta que en sujetos jóvenes. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los sujetos jóvenes y de edad avanzada. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir y da lugar a un aumento del AUC y de la semivida de eliminación en los pacientes geriátricos. Por ello, se recomienda una especial precaución cuando se administre Rasitrio a pacientes de 65 años y mayores, y una precaución extrema para pacientes de 75 años o mayores (ver secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1).

Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes. No hay datos específicos sobre los efectos de hidroclorotiazida en los pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica (menores de 18 años)

No se ha investigado la farmacocinética de Rasitrio. Se ha realizado un estudio farmacocinético poblacional en 74 niños hipertensos con edades entre 1 a 17 años (con 34 pacientes de 6 a 12 años de edad y 28 pacientes de 13 a 17 años de edad) que recibieron amlodipino a dosis entre 1,25 y 20 mg administradas una o dos veces al día. En niños de 6 a 12 años y en adolescentes de 13-17 años el aclaramiento oral típico (CL/F) fue 22,5 y 27,4 l/h, respectivamente, en el sexo masculino y 16,4 y 21,3 l/h, respectivamente, en el sexo femenino. Se observó una gran variabilidad de exposición entre los individuos. Los datos notificados en niños menores de 6 años son limitados.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aliskiren/hidroclorotiazida y aliskiren/amlodipino

No se han realizado estudios no clínicos de la toxicología de Rasitrio solo ya que estos estudios se han realizado para los componentes individuales.

Los perfiles de toxicidad de la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida y aliskiren/amlodipino han sido bien caracterizados en estudios preclínicos. Ambas combinaciones fueron generalmente bien toleradas en ratas. Los hallazgos de estudios de toxicidad por vía oral de 2 y 13 semanas fueron consistentes con los de los estudios con los componentes individuales.

Aliskiren

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

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

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

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

Amlodipino

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

Toxicología reproductiva

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

Alteraciones de la fertilidad

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

Carcinogénesis, mutagénesis

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

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

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Hidroclorotiazida

Las evaluaciones preclínicas para apoyar la administración de hidroclorotiazida en humanos incluyeron estudios de genotoxicidad *in vitro* y estudios de carcinogénesis y toxicidad reproductiva en roedores. Se dispone de amplios datos clínicos para hidroclorotiazida y éstos se han incluido en las secciones relevantes.

Hidroclorotiazida no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de ratas y ratones de ambos sexos en los estudios en los que estas especies fueron expuestas vía administración en la dieta, a dosis de hasta 100 y 4 mg/kg/día respectivamente, antes del apareamiento y durante toda la gestación. Estas dosis de hidroclorotiazida en ratas y ratones equivalen a 19 y 1,5 veces, respectivamente, las dosis máximas recomendadas en humanos sobre la base de mg/m². (Los cálculos tienen en cuenta una dosis oral de 25 mg/día y un paciente de 60 kg.)

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Povidona
Esterato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blisters calendario de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
2 años

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
2 años

Blisters calendario de PA/Alu/PVC – Alu:
18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/013-024

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

Fecha de la primera autorización 22/noviembre/2011

Fecha de la última renovación

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato), 5 mg de amlodipino (como besilato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película ovalado convexo, de color marrón naranja pálido, con los bordes biselados, marcado con «OIO» en una cara y «NVR» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rasitrio está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial como terapia de sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con la combinación de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida administrados simultáneamente con el mismo nivel de dosis que en la combinación.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Rasitrio es un comprimido al día.

Los pacientes que reciben aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida en comprimidos separados administrados simultáneamente a la misma hora del día pueden cambiarse a un comprimido de la combinación fija de Rasitrio que contenga las mismas dosis de los componentes.

La combinación a dosis fija sólo debe utilizarse después de que tras la titulación de la dosis se haya conseguido un efecto estable con los monocomponentes administrados simultáneamente. La dosis debe individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada a partir de 65 años

Existe evidencia de un aumento del riesgo de acontecimientos adversos relacionados con una hipotensión en pacientes de 65 años o mayores tratados con Rasitrio. Por ello, se recomienda una especial precaución cuando se administre Rasitrio a pacientes de 65 años o mayores.

La dosis de inicio recomendada de aliskiren en este grupo de pacientes 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.

Pacientes de edad avanzada de 75 años o mayores

Se dispone de datos muy limitados sobre el uso de Rasitrio en pacientes de 75 años o mayores (ver sección 5.2). El uso de Rasitrio en pacientes de 75 años o mayores debe restringirse a aquellos en los que se ha conseguido el control de la presión arterial con la combinación libre de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida administrados simultáneamente sin que se acompañe de problemas de seguridad, en particular hipotensión. Se recomienda una precaución extrema, incluyendo una monitorización frecuente de la presión arterial (see sections 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada (TFG) 89-60 ml/min/1,73 m² y 59-30 ml/min/1,73 m², respectivamente) (ver secciones 4.4 y 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, la administración de Rasitrio está contraindicada en pacientes con anuria y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²). El uso concomitante de Rasitrio con antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Rasitrio está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe tenerse precaución cuando se administra Rasitrio en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o en pacientes con enfermedad hepática progresiva. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a otros derivados de la dihidropiridina, o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Anuria.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatremia, hipercalcemia, hiperuricemia sintomática e hipopotasemia refractaria.
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la glicoproteína P (gpP), y otros inhibidores potentes de la gpP (p. ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej. estenosis de la aorta de grado severo).
- Insuficiencia cardiaca con inestabilidad hemodinámica tras un infarto agudo de miocardio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

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

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

La hipotensión sintomática ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con hipertensión no complicada tratados con Rasitrio, que en aquellos tratados con una combinación doble de aliskiren/amlodipino, aliskiren/hidroclorotiazida o amlodipino/hidroclorotiazida.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes, si bien son más probables en pacientes con alergia y asma.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerbaban o activaban el lupus eritematoso sistémico.

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

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

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

El uso de aliskiren en combinación con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3).

Pacientes geriátricos de 65 años y mayores

Se recomienda una especial precaución cuando se administre Rasitrio a pacientes de 65 años o mayores. La hipotensión sintomática ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con hipertensión no complicada tratados con Rasitrio, que en aquellos tratados con una combinación doble de aliskiren/amlodipino, aliskiren/hidroclorotiazida o amlodipino/hidroclorotiazida. Los pacientes de 65 años o mayores, son más susceptibles a reacciones adversas relacionadas con hipotensión tras un tratamiento con Rasitrio (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

Pacientes geriátricos de 75 años y mayores

Se dispone de datos muy limitados de eficacia y seguridad sobre el uso de Rasitrio en pacientes de 75 años o mayores. Se recomienda una precaución extrema, incluyendo una monitorización frecuente de la presión arterial (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia cardiaca

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

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

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

Riesgo de hipotensión sintomática

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

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

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

Desequilibrio electrolítico

El tratamiento con Rasitrio solo debe iniciarse tras corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida debe interrumpirse la administración de Rasitrio hasta corregir de forma estable el balance de potasio.

Con el uso de diuréticos tiazídicos puede desarrollarse una hipopotasemia. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, pacientes que presentan una diuresis enérgica, pacientes con una inadecuada ingesta de electrolitos por vía oral y pacientes que reciben una terapia concomitante con corticosteroides o hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secciones 4.5 y 4.8).

En cambio, durante la experiencia post-comercialización con aliskiren se han observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden exacerbarse con el uso concomitante de otros agentes que actúan sobre el SRAA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. El uso concomitante de aliskiren con IECAs o ARA II está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.5 y 4.8).

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el tratamiento con Rasitrio se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la hiponatremia.

Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio y pueden causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Rasitrio está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Rasitrio si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

No hay evidencia de que Rasitrio reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por los diuréticos. El déficit de cloruros es generalmente leve y normalmente no requiere tratamiento.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando Rasitrio se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero incluyendo potasio, creatinina y ácido úrico. No hay datos disponibles en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (creatinina sérica $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ o $1,70 \text{ mg/dl}$ en mujeres y $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ o $2,00 \text{ mg/dl}$ en hombres y/o una tasa de filtración glomerular estimada (TFG) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular. Rasitrio está contraindicado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (TFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o anuria (ver secciones 4.2. y 4.3). No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

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

No hay experiencia respecto a la administración de Rasitrio en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal, por ello debe tenerse precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Rasitrio está contraindicado en pacientes hipertensos con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2). Debe tenerse precaución cuando se administra Rasitrio a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada o enfermedad hepática progresiva (ver secciones 4.2 y 5.2).

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Efectos metabólicos y endocrinos

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los medicamentos hipoglucemiantes orales durante el tratamiento con Rasitrio. El uso concomitante de Rasitrio con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (ver sección 4.3).

Debido al componente hidroclorotiazida, Rasitrio está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática (ver sección 4.3). La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Rasitrio está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Rasitrio si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparatidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

Estenosis de la arteria renal

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

Reacciones anafilácticas y angioedema

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

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

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

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

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

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

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento con Rasitrio aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Glaucoma agudo de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a semanas del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información sobre las interacciones de Rasitrio

Un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con hipertensión no indicó ningún cambio clínico importante en la exposición en estado estacionario (AUC) y C_{max} de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida en comparación con las correspondientes terapias dobles.

Medicamentos que modifican los niveles séricos de potasio: El efecto depletor de potasio de hidroclorotiazida está atenuado por el efecto ahorrador de potasio de aliskiren. Sin embargo, sería de esperar que este efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico fuese potenciado por otros medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (p. ej. otros diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico). En cambio, el uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero: Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico cuando Rasitrio se administra con medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero (p. ej. glucósidos digitálicos, antiarrítmicos).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), ácido acetilsalicílico, y AINEs no selectivos: Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. Los AINEs también pueden debilitar la actividad diurética y antihipertensiva de la hidroclorotiazida.

En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren y hidroclorotiazida administrados 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 administrar Rasitrio con un AINE, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Información sobre las interacciones de aliskiren

Contraindicado (ver sección 4.3)

- *Doble bloqueo del SRAA*

La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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

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

No recomendado (ver sección 4.2)

- *Zumo de pomelo*

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

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Interacciones con la gpP*

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

- *Inhibidores moderados de la gpP*

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

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

El uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

- *Furosemida y torasemida*

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

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

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

- *Warfarina*

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

- *Interacciones con los alimentos*

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

Sin interacciones

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

- *Interacciones con CYP450*

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

- *Sustratos de la gpP o inhibidores débiles*

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

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

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

Información sobre las interacciones de amlodipino

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Inhibidores CYP3A4*

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

- *Inductores CYP3A4*

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

- *Zumo de pomelo*

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

- *Dantroleno (infusión)*

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

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

- Los efectos reductores de amlodipino sobre la presión arterial aumentan los efectos reductores de otros medicamentos antihipertensivos sobre la presión arterial.
- La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

Sin interacción

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

Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se administran concomitantemente:

No recomendado

- *Litio*

Las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, por ello puede incrementarse el riesgo de toxicidad por litio con hidroclorotiazida. No se recomienda la administración concomitante de litio e hidroclorotiazida. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Alcohol, barbitúricos o narcóticos*

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción de la actividad del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.

- *Amantadina*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por amantadina.

- *Agentes antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales)*

Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético (ver sección 4.4). Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

- *Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica*

La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (p. ej. atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.

- *Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota*

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfínpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

- *Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes*

Debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir *torsades de pointes*, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.

- *Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio*

El efecto hiponatémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.

- *Betabloqueantes y diazóxido*

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

- *Resinas de intercambio iónico*

La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.

- *Vitamina D y sales de calcio*

La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

- *Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes del músculo esquelético tales como los derivados del curare.

- *Agentes citotóxicos*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

- *Digoxina u otros glucósidos digitálicos*

La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por las tiazidas favorece la aparición de arritmias cardíacas causadas por los digitálicos (ver sección 4.4).

- *Metildopa*

Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

- *Contrastes yodados*

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

- *Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina)*

La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

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

Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar un edema gestacional, una hipertensión gestacional o una pre-eclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y hipoperfusión placentaria, sin que haya un efecto beneficioso en el desarrollo de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar una hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en casos raros en los que no puede utilizarse otro tratamiento.

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

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

Lactancia

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

La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de Rasitrio durante la lactancia. Si Rasitrio se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

Fertilidad

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

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). La fertilidad de ratas no se estuvo afectada con dosis de hasta 250 mg/kg/día de aliskiren y 4 mg/kg/día de hidroclorotiazida (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareo o somnolencia al tomar Rasitrio.

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Combinación de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

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

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con Rasitrio son hipotensión y mareo. Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales de Rasitrio (aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida) y descritas en los párrafos respectivos de cada componente individual pueden ocurrir con Rasitrio.

Tabla de reacciones adversas:

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

Información sobre Rasitrio

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema periférico

El edema periférico es conocido como una reacción adversa dosis dependiente de amlodipino y también se ha notificado con el tratamiento con aliskiren en la experiencia post-comercialización. La incidencia de edema periférico para Rasitrio en un ensayo clínico a corto plazo controlado doble activo fue del 7,1% comparado con un 8,0% para aliskiren/amlodipino, un 4,1% para amlodipino/hidroclorotiazida y un 2,0% para aliskiren/hidroclorotiazida, combinaciones dobles.

En un ensayo clínico a corto plazo con control activo, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con una hipotensión fue del 4,9% con Rasitrio frente al 3,7% con las combinaciones dobles. En pacientes ≥ 65 años la incidencia fue del 10,2% con Rasitrio frente al 5,4% con la combinación doble.

Información adicional sobre los componentes individuales

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

Aliskiren

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:

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas de aliskiren utilizando la misma convención de frecuencias que la descrita anteriormente para la combinación a dosis fija.

Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Mareo
Poco frecuentes:	Palpitaciones, edema periférico
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes:	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Diarrea
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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

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

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

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

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

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

Si aparecen signos que sugieran una reacción de hipersensibilidad/angioedema (en particular dificultades en la respiración o al tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua, mareo), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico (ver sección 4.4).

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

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

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

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

Niveles séricos de potasio: Con aliskiren se ha observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden ser exacerbados por el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el SRAA o por los AINEs. De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacciones alérgicas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raras	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión
Raras	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Somnolencia, cefalea (especialmente al inicio del tratamiento)
Poco frecuentes	Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia
Muy raras	Hipertonía, neuropatía periférica
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Palpitaciones
Muy raras	Infarto de miocardio, arritmias, (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación atrial)
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos
Muy raras	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, rinitis
Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas
Poco frecuentes	Vómitos, dispepsia, alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento), sequedad de boca
Muy raras	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas (la mayoría concordantes con colestasis)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema
Muy raras	Angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Hinchazón de los tobillos
Poco frecuentes	Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Alteraciones de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Impotencia, ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema, fatiga
Poco frecuentes	Dolor de pecho, astenia, dolor, malestar
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	Aumento de peso, pérdida de peso

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Medicamento con autorización anulada

Hydrochlorothiazida

La hidroclorotiazida ha sido ampliamente prescrita durante muchos años, con frecuencia a dosis más altas de las contenidas en Rasiurio. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados solo con diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Trombocitopenia, a veces con púrpura
Muy raras	Agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, leucopenia
Frecuencia no conocida	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipopotasemia
Frecuentes	Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Raras	Hipercalcemia, hiperglucemia, empeoramiento del estado metabólico diabético
Muy raras	Alcalosis hipoclorémica
Trastornos psiquiátricos	
Raras	Depresión, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Raras	Mareo, cefalea, parestesia
Trastornos oculares	
Raras	Deterioro visual
Frecuencia no conocida	Glaucoma agudo de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	
Raras	Arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raras	Distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Disminución del apetito, náuseas leves y vómitos
Raras	Malestar abdominal, estreñimiento, diarrea
Muy raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Raras	Colestasis intrahepática, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Urticaria y otras formas de erupción
Raros	Reacciones de fotosensibilidad
Muy raras	Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrotizante y necrolisis epidérmica tóxica
Frecuencia no conocida	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Espasmos musculares

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida Disfunción renal, insuficiencia renal aguda

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes Impotencia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida Astenia, fiebre

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes Aumentos del colesterol y triglicéridos
Raras Glucosuria

4.9 Sobredosis

Síntomas

La manifestación más probable de una sobredosis con Rasitrio sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de la combinación de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida.

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

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

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardíaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento

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

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

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

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, inhibidores de la renina; código ATC: C09XA54

Rasitrio combina tres principios activos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina, amlodipino al grupo de los antagonistas de los canales del calcio e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. Cuando se combinan, los efectos consolidados sobre la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la vasodilatación mediada por los antagonistas de los canales del calcio y la excreción de sodio dan lugar a una reducción de la presión arterial en mayor grado que la que corresponde a las combinaciones dobles.

Combinación de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de Rasitrio proporciona reducciones clínicamente significativas en la presión arterial sistólica y diastólica que se mantienen durante todo el intervalo de dosificación de 24 horas. Con la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas, se observó una mayor reducción de la presión arterial para Rasitrio respecto a cada una de las combinaciones doble en todas las horas, incluyendo las primeras horas de la mañana.

Rasitrio se estudió en un ensayo clínico randomizado, doble ciego, con control activo en 1.181 pacientes de los cuales 773 se clasificaron como hipertensos moderados (PASms 160-180 mmHg) y 408 como hipertensos severos (PASms >180 mmHg) a nivel basal. Un gran número de pacientes eran obesos (49%) y más del 14% de la población total tenía diabetes. Durante las primeras 4 semanas del tratamiento a doble ciego, los pacientes recibieron la combinación triple de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), o combinaciones dobles de aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipino 150/5 mg (N=282) y amlodipino/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Tras 4 semanas los pacientes fueron titulados forzosamente a la dosis más alta de un tratamiento doble ciego de aliskiren/amlodipino/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipino 300/10 mg y amlodipino/HCTZ 10/25 mg durante 4 semanas adicionales.

En este estudio, Rasitrio a una dosis de 300/10/25 mg produjo reducciones medias de la presión arterial estadísticamente significativas (sistólica/diastólica) desde el basal de 37,9/20,6 mmHg en comparación a 31,4/18,0 mmHg con la combinación de aliskiren/amlodipino (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg con aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 30,8/17,0 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg) en pacientes con hipertensión moderada a grave. En pacientes con hipertensión grave (PAS \geq 180 mmHg), la reducción en la presión arterial desde el basal para Rasitrio y de las combinaciones dobles fueron respectivamente 49,5/22,5 mmHg comparado a 38,1/17,6 mmHg con la combinación de aliskiren/amlodipino (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg con aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 39,9/17,8 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg). En un subgrupo de 588 pacientes en el cual los pacientes >65 años apenas estuvieron representados y los >75 años estuvieron muy poco representados, la combinación de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida (300/10/25 mg) produjo una reducción media de la presión arterial sistólica/diastólica de 39,7/21,1 mmHg desde el valor basal, en comparación con 31,3/18,74 mmHg para aliskiren/amlodipino (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg para aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 29,2/16,4 mmHg para amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg) (el subgrupo está constituido por pacientes sin lecturas aberrantes, definido como una diferencia entre las lecturas de de la presión arterial sistólica (PAS) \geq 10 mmHg al inicio o final). El efecto de Rasitrio se observó en una semana tras el inicio del tratamiento. El efecto reductor de la presión arterial en pacientes con hipertensión de moderada a grave fue independiente de la edad, género, raza, índice de masa corporal y trastornos asociados al sobrepeso (síndrome metabólico y diabetes).

Rasitrio se asoció con una reducción significativa de la actividad de la renina plasmática (ARP) (-34%) respecto al valor basal mientras que la combinación doble de amlodipino con hidroclorotiazida aumentó la ARP (+170%). Las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre la ARP no se conocen en la actualidad.

En un ensayo clínico de seguridad abierto de 28 a 54 semanas, se midió la eficacia como variable secundaria de Rasitrio a una dosis de 300/10/25 mg y produjo unas reducciones medias de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 37,3/21,8 mmHg durante 28 a 54 semanas de tratamiento. La eficacia de Rasitrio se mantuvo durante un año de tratamiento, sin evidencia de pérdida de efecto.

En un ensayo clínico randomizado, doble ciego, con control activo, de 36 semanas en pacientes de edad avanzada cuya presión arterial no se controló con aliskiren/HCTZ 300/25 mg ($PAS \geq 140$ mmHg), se observaron reducciones de la presión arterial clínicamente significativas en la variable de la semana 36 en pacientes que recibieron Rasitrio a una dosis de 300/10/25 mg (desde reducciones en PASms/PADms de 15,0/8,6 mmHg en la semana 22 a reducciones de 30,8/14,1 mmHg en la variable de la semana 36).

Rasitrio se ha administrado a más de 1.155 pacientes en ensayos clínicos finalizados que incluyeron 182 pacientes durante un año o más. El tratamiento con Rasitrio fue bien tolerado a dosis de hasta 300 mg/10 mg/25 mg con una incidencia global de acontecimientos adversos similar a la de las correspondientes combinaciones dobles, a excepción de la hipotensión sintomática. En un ensayo clínico controlado a corto plazo, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con una hipotensión fue del 4,9% con Rasitrio frente al 3,7% con combinaciones dobles. En pacientes ≥ 65 años la incidencia fue del 10,2% con Rasitrio frente al 5,4% con combinaciones dobles.

La incidencia de acontecimientos adversos no mostró ninguna asociación con el género, edad (con excepción de hipotensión sintomática), índice de masa corporal, raza o etnia. Los acontecimientos adversos generalmente fueron de naturaleza leve y transitoria. En pacientes mayores de 75 años o pacientes con co-morbilidad cardiovascular importante se dispone de información sobre seguridad muy limitada. La discontinuación del tratamiento debido a acontecimientos adversos clínicos se produjo en un 3,6% de pacientes tratados con Rasitrio frente al 2,4% con aliskiren/amlodipino, 0,7% con aliskiren/hidroclorotiazida y un 2,4% con amlodipino/hidroclorotiazida.

Aliskiren

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

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

Hipertensión

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

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

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

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

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

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

En un ensayo clínico de 36 semanas con 820 pacientes con disfunción isquémica del ventrículo izquierdo no se observaron cambios en el remodelado ventricular, evaluado por el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo con aliskiren en comparación con placebo añadido al tratamiento basal.

Las tasas combinadas de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio recurrente, accidente cerebrovascular y muerte súbita resucitada fueron similares en el grupo de aliskiren y el grupo placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con aliskiren hubo una tasa significativamente mayor de hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal en comparación con el grupo placebo.

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

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

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

En la actualidad los datos de eficacia a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con aliskiren no están disponibles (ver sección 4.4).

Electro fisiología 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.

Amlodipino

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

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

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

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

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

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

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia cardiaca

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

Uso en pacientes con hipertensión

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

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

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

Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na^+Cl^- , compitiendo por el lugar del Cl^- , por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Combinación aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

Tras la administración oral de un comprimido de combinación fija de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron en 1-2 horas para aliskiren, en 8 horas para amlodipino, y en 2-3 horas para hidroclorotiazida. La velocidad y extensión de la absorción de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida tras la administración de un comprimido de una combinación fija fueron similares a cuando se administra como formas de dosificación individual.

Los resultados de un ensayo que estudió los efectos de los alimentos y que utilizó una comida estándar con un alto contenido en grasas con un comprimido de la combinación fija de 300/10/25 mg mostró que los alimentos reducen la velocidad y extensión de la absorción de aliskiren en el comprimido de combinación fija con una magnitud de efecto similar al de aliskiren en monoterapia. Los alimentos no tienen efecto alguno sobre la farmacocinética de amlodipino o hidroclorotiazida en el comprimido de la combinación fija.

Aliskiren

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

Linealidad

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

Población pediátrica

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

Amlodipino

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

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

Linealidad

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

Hidroclorotiazida

Absorción

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (T_{max} de approx. 2 h) después de una dosis oral.

El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución

El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Biotransformación y eliminación

La hidroclorotiazida se elimina predominantemente como metabolito inalterado. La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

Linealidad

El aumento del AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

Poblaciones especiales

Rasitrio es un tratamiento antihipertensivo eficaz en pacientes adultos con independencia del género, edad, índice de masa corporal y etnia que se administra una vez al día.

Insuficiencia renal

Debido al componente hidroclorotiazida, Rasitrio está contraindicado en pacientes con anuria o insuficiencia renal grave ($TFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver sección 4.3). No se requiere un ajuste de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.4 y 4.2).

Se evaluó la farmacocinética de aliskiren en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. La C_{\max} y el AUC relativos de aliskiren en individuos con insuficiencia renal oscilaron entre 0,8 y 2 veces los valores en el estado estacionario en individuos sanos tras la administración de dosis únicas. Sin embargo, la variabilidad observada no se correlaciona con la gravedad de la insuficiencia renal. No se requiere un ajuste de la dosis inicial de aliskiren en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). Aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²). El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3).

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

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

Como es de esperar para un compuesto que se elimina casi exclusivamente por los riñones, la función renal tiene un marcado efecto en la farmacocinética de hidroclorotiazida. En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC.

Insuficiencia hepática

Rasitrio está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

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

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

Pacientes geriátricos

No se dispone de datos sobre la exposición sistémica tras la administración de Rasitrio en pacientes geriátricos. Cuando se administra solo, el AUC de aliskiren en los pacientes geriátricos (>65 años) es un 50% más alta que en sujetos jóvenes. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los sujetos jóvenes y de edad avanzada. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir y da lugar a un aumento del AUC y de la semivida de eliminación en los pacientes geriátricos. Por ello, se recomienda una especial precaución cuando se administre Rasitrio a pacientes de 65 años y mayores, y una precaución extrema para pacientes de 75 años o mayores (ver secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1).

Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes. No hay datos específicos sobre los efectos de hidroclorotiazida en los pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica (menores de 18 años)

No se ha investigado la farmacocinética de Rasitrio. Se ha realizado un estudio farmacocinético poblacional en 74 niños hipertensos con edades entre 1 a 17 años (con 34 pacientes de 6 a 12 años de edad y 28 pacientes de 13 a 17 años de edad) que recibieron amlodipino a dosis entre 1,25 y 20 mg administradas una o dos veces al día. En niños de 6 a 12 años y en adolescentes de 13-17 años el aclaramiento oral típico (CL/F) fue 22,5 y 27,4 l/h, respectivamente, en el sexo masculino y 16,4 y 21,3 l/h, respectivamente, en el sexo femenino. Se observó una gran variabilidad de exposición entre los individuos. Los datos notificados en niños menores de 6 años son limitados.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aliskiren/hidroclorotiazida y aliskiren/amlodipino

No se han realizado estudios no clínicos de la toxicología de Rasitrio solo ya que estos estudios se han realizado para los componentes individuales.

Los perfiles de toxicidad de la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida y aliskiren/amlodipino han sido bien caracterizados en estudios preclínicos. Ambas combinaciones fueron generalmente bien toleradas en ratas. Los hallazgos de estudios de toxicidad por vía oral de 2 y 13 semanas fueron consistentes con los de los estudios con los componentes individuales.

Aliskiren

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

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

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

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

Amlodipino

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

Toxicología reproductiva

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

Alteraciones de la fertilidad

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

Carcinogénesis, mutagénesis

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

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

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Hidroclorotiazida

Las evaluaciones preclínicas para apoyar la administración de hidroclorotiazida en humanos incluyeron estudios de genotoxicidad *in vitro* y estudios de carcinogénesis y toxicidad reproductiva en roedores. Se dispone de amplios datos clínicos para hidroclorotiazida y éstos se han incluido en las secciones relevantes.

Hidroclorotiazida no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de ratas y ratones de ambos sexos en los estudios en los que estas especies fueron expuestas vía administración en la dieta, a dosis de hasta 100 y 4 mg/kg/día respectivamente, antes del apareamiento y durante toda la gestación. Estas dosis de hidroclorotiazida en ratas y ratones equivalen a 19 y 1,5 veces, respectivamente, las dosis máximas recomendadas en humanos sobre la base de mg/m². (Los cálculos tienen en cuenta una dosis oral de 25 mg/día y un paciente de 60 kg.)

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Povidona
Esterato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blisters calendario de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
2 años

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
2 años

Blisters calendario de PA/Alu/PVC – Alu:
18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/025-036

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

Fecha de la primera autorización 22/noviembre/2011

Fecha de la última renovación

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato), 10 mg amlodipino (como besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película ovalado convexo, de color rojo claro, con los bordes biselados, marcado con «UIU» en una cara y «NVR» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rasitrio está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial como terapia de sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con la combinación de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida administrados simultáneamente con el mismo nivel de dosis que en la combinación.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Rasitrio es un comprimido al día.

Los pacientes que reciben aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida en comprimidos separados administrados simultáneamente a la misma hora del día pueden cambiarse a un comprimido de la combinación fija de Rasitrio que contenga las mismas dosis de los componentes.

La combinación a dosis fija sólo debe utilizarse después de que tras la titulación de la dosis se haya conseguido un efecto estable con los monocomponentes administrados simultáneamente. La dosis debe individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada a partir de 65 años

Existe evidencia de un aumento del riesgo de acontecimientos adversos relacionados con una hipotensión en pacientes de 65 años o mayores tratados con Rasitrio. Por ello, se recomienda una especial precaución cuando se administre Rasitrio a pacientes de 65 años o mayores.

La dosis de inicio recomendada de aliskiren en este grupo de pacientes 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.

Pacientes de edad avanzada 75 años o mayores

Se dispone de datos muy limitados sobre el uso de Rasitrio en pacientes de 75 años o mayores (ver sección 5.2). El uso de Rasitrio en pacientes de 75 años o mayores debe restringirse a aquellos en los que se ha conseguido el control de la presión arterial con la combinación libre de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida administrados simultáneamente sin que se acompañe de problemas de seguridad, en particular hipotensión. Se recomienda una precaución extrema, incluyendo una monitorización frecuente de la presión arterial (see sections 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada (TFG) 89-60 ml/min/1,73 m² y 59-30 ml/min/1,73 m², respectivamente) (ver secciones 4.4 y 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, la administración de Rasitrio está contraindicada en pacientes con anuria y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²). El uso concomitante de Rasitrio con antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Rasitrio está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe tenerse precaución cuando se administra Rasitrio en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o en pacientes con enfermedad hepática progresiva. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a otros derivados de la dihidropiridina, o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Anuria.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiperpotasemia, hipercalcemia, hiperuricemia sintomática e hipopotasemia refractaria.
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la glicoproteína P (gpP), y otros inhibidores potentes de la gpP (p. ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej. estenosis de la aorta de grado severo).
- Insuficiencia cardiaca con inestabilidad hemodinámica tras un infarto agudo de miocardio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

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

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

La hipotensión sintomática ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con hipertensión no complicada tratados con Rasitrio, que en aquellos tratados con una combinación doble de aliskiren/amlodipino, aliskiren/hidroclorotiazida o amlodipino/hidroclorotiazida.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes, si bien son más probables en pacientes con alergia y asma.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerbaban o activaban el lupus eritematoso sistémico.

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

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

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

El uso de aliskiren en combinación con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3).

Pacientes geriátricos de 65 años y mayores

Se recomienda una especial precaución cuando se administre Rasitrio a pacientes de 65 años o mayores. La hipotensión sintomática ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con hipertensión no complicada tratados con Rasitrio, que en aquellos tratados con una combinación doble de aliskiren/amlodipino, aliskiren/hidroclorotiazida o amlodipino/hidroclorotiazida. Los pacientes de 65 años o mayores, son más susceptibles a reacciones adversas relacionadas con hipotensión tras un tratamiento con Rasitrio (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

Pacientes geriátricos de 75 años y mayores

Se dispone de datos muy limitados de eficacia y seguridad sobre el uso de Rasitrio en pacientes de 75 años o mayores. Se recomienda una precaución extrema, incluyendo una monitorización frecuente de la presión arterial (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia cardiaca

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

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

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

Riesgo de hipotensión sintomática

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

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

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

Desequilibrio electrolítico

El tratamiento con Rasitrio solo debe iniciarse tras corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida debe interrumpirse la administración de Rasitrio hasta corregir de forma estable el balance de potasio.

Con el uso de diuréticos tiazídicos puede desarrollarse una hipopotasemia. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, pacientes que presentan una diuresis enérgica, pacientes con una inadecuada ingesta de electrolitos por vía oral y pacientes que reciben una terapia concomitante con corticosteroides o hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secciones 4.5 y 4.8).

En cambio, durante la experiencia post-comercialización con aliskiren se han observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden exacerbarse con el uso concomitante de otros agentes que actúan sobre el SRAA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. El uso concomitante de aliskiren con IECAs o ARA II está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.5 y 4.8).

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el tratamiento con Rasitrio se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la hiponatremia.

Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio y pueden causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Rasitrio está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Rasitrio si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

No hay evidencia de que Rasitrio reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por los diuréticos. El déficit de cloruros es generalmente leve y normalmente no requiere tratamiento.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando Rasitrio se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero incluyendo potasio, creatinina y ácido úrico. No hay datos disponibles en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (creatinina sérica ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ o 1,70 mg/dl en mujeres y ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ o 2,00 mg/dl en hombres y/o una tasa de filtración glomerular estimada (TFG) < 30 ml/min/1,73 m²), antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular. Rasitrio está contraindicado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) o anuria (ver secciones 4.2. y 4.3). No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Como con otros medicamentos que actúan sobre el SRAA, debe tenerse precaución cuando se administra Rasitrio en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática, diabetes mellitus o enfermedad renal. El uso concomitante de aliskiren con IECAs o ARA II está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²). Se ha notificado insuficiencia renal aguda, reversible tras interrumpir el tratamiento, en pacientes de riesgo que recibieron aliskiren durante la experiencia post-comercialización. En el caso que aparezca algún signo de insuficiencia renal debe interrumpirse inmediatamente la administración de aliskiren.

No hay experiencia respecto a la administración de Rasitrio en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal, por ello debe tenerse precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Rasitrio está contraindicado en pacientes hipertensos con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2). Debe tenerse precaución cuando se administra Rasitrio a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada o enfermedad hepática progresiva (ver secciones 4.2 y 5.2).

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Efectos metabólicos y endocrinos

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los medicamentos hipoglucemiantes orales durante el tratamiento con Rasitrio. El uso concomitante de Rasitrio con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (ver sección 4.3).

Debido al componente hidroclorotiazida, Rasitrio está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática (ver sección 4.3). La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Rasitrio está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Rasitrio si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparatidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

Estenosis de la arteria renal

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

Reacciones anafilácticas y angioedema

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

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

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

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

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

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

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento con Rasitrio aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Glaucoma agudo de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a semanas del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información sobre las interacciones de Rasitrio

Un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con hipertensión no indicó ningún cambio clínico importante en la exposición en estado estacionario (AUC) y C_{max} de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida en comparación con las correspondientes terapias dobles.

Medicamentos que modifican los niveles séricos de potasio: El efecto depletor de potasio de hidroclorotiazida está atenuado por el efecto ahorrador de potasio de aliskiren. Sin embargo, sería de esperar que este efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico fuese potenciado por otros medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (p. ej. otros diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), amfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico). En cambio, el uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero: Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico cuando Rasitrio se administra con medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero (p. ej. glucósidos digitálicos, antiarrítmicos).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), ácido acetilsalicílico, y AINEs no selectivos: Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. Los AINEs también pueden debilitar la actividad diurética y antihipertensiva de la hidroclorotiazida.

En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren y hidroclorotiazida administrados 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 administrar Rasitrio con un AINE, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Información sobre las interacciones de aliskiren

Contraindicado (ver sección 4.3)

- *Doble bloqueo del SRAA*

La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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

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

No recomendado (ver sección 4.2)

- *Zumo de pomelo*

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

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Interacciones con la gpP*

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

- *Inhibidores moderados de la gpP*

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

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

El uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

- *Furosemida y torasemida*

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

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

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

- *Warfarina*

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

- *Interacciones con los alimentos*

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

Sin interacciones

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

- *Interacciones con CYP450*

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

- *Sustratos de la gpP o inhibidores débiles*

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

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

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

Información sobre las interacciones de amlodipino

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Inhibidores CYP3A4*

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

- *Inductores CYP3A4*

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

- *Zumo de pomelo*

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

- *Dantroleno (infusión)*

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

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

- Los efectos reductores de amlodipino sobre la presión arterial aumentan los efectos reductores de otros medicamentos antihipertensivos sobre la presión arterial.
- La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

Sin interacción

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

Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se administran concomitantemente:

No recomendado

- *Litio*

Las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, por ello puede incrementarse el riesgo de toxicidad por litio con hidroclorotiazida. No se recomienda la administración concomitante de litio e hidroclorotiazida. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Alcohol, barbitúricos o narcóticos*

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción de la actividad del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.

- *Amantadina*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por amantadina.

- *Agentes antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales)*

Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético (ver sección 4.4). Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

- *Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica*

La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (p. ej. atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.

- *Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota*

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfínpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

- *Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes*

Debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir *torsades de pointes*, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.

- *Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio*

El efecto hiponatémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.

- *Betabloqueantes y diazóxido*

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

- *Resinas de intercambio iónico*

La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.

- *Vitamina D y sales de calcio*

La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

- *Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes del músculo esquelético tales como los derivados del curare.

- *Agentes citotóxicos*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

- *Digoxina u otros glucósidos digitálicos*

La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por las tiazidas favorece la aparición de arritmias cardíacas causadas por los digitálicos (ver sección 4.4).

- *Metildopa*

Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

- *Contrastes yodados*

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

- *Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina)*

La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

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

Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar un edema gestacional, una hipertensión gestacional o una pre-eclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y hipoperfusión placentaria, sin que haya un efecto beneficioso en el desarrollo de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar una hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en casos raros en los que no puede utilizarse otro tratamiento.

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

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

Lactancia

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

La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de Rasitrio durante la lactancia. Si Rasitrio se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

Fertilidad

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

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). La fertilidad de ratas no se estuvo afectada con dosis de hasta 250 mg/kg/día de aliskiren y 4 mg/kg/día de hidroclorotiazida (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareo o somnolencia al tomar Rasitrio.

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Combinación de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

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

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con Rasitrio son hipotensión y mareo. Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales de Rasitrio (aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida) y descritas en los párrafos respectivos de cada componente individual pueden ocurrir con Rasitrio.

Tabla de reacciones adversas:

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

Información sobre Rasitrio

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema periférico

El edema periférico es conocido como una reacción adversa dosis dependiente de amlodipino y también se ha notificado con el tratamiento con aliskiren en la experiencia post-comercialización. La incidencia de edema periférico para Rasitrio en un ensayo clínico a corto plazo controlado doble activo fue del 7,1% comparado con un 8,0% para aliskiren/amlodipino, un 4,1% para amlodipino/hidroclorotiazida y un 2,0% para aliskiren/hidroclorotiazida, combinaciones dobles.

En un ensayo clínico a corto plazo con control activo, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con una hipotensión fue del 4,9% con Rasitrio frente al 3,7% con las combinaciones dobles. En pacientes ≥ 65 años la incidencia fue del 10,2% con Rasitrio frente al 5,4% con la combinación doble.

Información adicional sobre los componentes individuales

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

Aliskiren

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:

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas de aliskiren utilizando la misma convención de frecuencias que la descrita anteriormente para la combinación a dosis fija.

Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Mareo
Poco frecuentes:	Palpitaciones, edema periférico
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes:	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Diarrea
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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

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

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

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

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

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

Si aparecen signos que sugieran una reacción de hipersensibilidad/angioedema (en particular dificultades en la respiración o al tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua, mareo), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico (ver sección 4.4).

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

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

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

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

Niveles séricos de potasio: Con aliskiren se ha observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden ser exacerbados por el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el SRAA o por los AINEs. De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacciones alérgicas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raras	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión
Raras	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Somnolencia, cefalea (especialmente al inicio del tratamiento)
Poco frecuentes	Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia
Muy raras	Hipertonía, neuropatía periférica
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Palpitaciones
Muy raras	Infarto de miocardio, arritmias, (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación atrial)
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos
Muy raras	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, rinitis
Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas
Poco frecuentes	Vómitos, dispepsia, alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento), sequedad de boca
Muy raras	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas (la mayoría concordantes con colestasis)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema
Muy raras	Angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Hinchazón de los tobillos
Poco frecuentes	Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Alteraciones de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Impotencia, ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema, fatiga
Poco frecuentes	Dolor de pecho, astenia, dolor, malestar
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	Aumento de peso, pérdida de peso

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Medicamento con autorización anulada

Hydrochlorothiazida

La hidroclorotiazida ha sido ampliamente prescrita durante muchos años, con frecuencia a dosis más altas de las contenidas en Rasiurio. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados solo con diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Trombocitopenia, a veces con púrpura
Muy raras	Agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, leucopenia
Frecuencia no conocida	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipopotasemia
Frecuentes	Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Raras	Hipercalcemia, hiperglucemia, empeoramiento del estado metabólico diabético
Muy raras	Alcalosis hipoclorémica
Trastornos psiquiátricos	
Raras	Depresión, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Raras	Mareo, cefalea, parestesia
Trastornos oculares	
Raras	Deterioro visual
Frecuencia no conocida	Glaucoma agudo de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	
Raras	Arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raras	Distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Disminución del apetito, náuseas leves y vómitos
Raras	Malestar abdominal, estreñimiento, diarrea
Muy raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Raras	Colestasis intrahepática, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Urticaria y otras formas de erupción
Raros	Reacciones de fotosensibilidad
Muy raras	Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrotizante y necrolisis epidérmica tóxica
Frecuencia no conocida	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Espasmos musculares

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida Disfunción renal, insuficiencia renal aguda

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes Impotencia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida Astenia, fiebre

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes Aumentos del colesterol y triglicéridos
Raras Glucosuria

4.9 Sobredosis

Síntomas

La manifestación más probable de una sobredosis con Rasitrio sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de la combinación de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida.

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

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

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardíaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento

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

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

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

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, inhibidores de la renina; código ATC: C09XA54

Rasitrio combina tres principios activos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina, amlodipino al grupo de los antagonistas de los canales del calcio e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. Cuando se combinan, los efectos consolidados sobre la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la vasodilatación mediada por los antagonistas de los canales del calcio y la excreción de sodio dan lugar a una reducción de la presión arterial en mayor grado que la que corresponde a las combinaciones dobles.

Combinación de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de Rasitrio proporciona reducciones clínicamente significativas en la presión arterial sistólica y diastólica que se mantienen durante todo el intervalo de dosificación de 24 horas. Con la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas, se observó una mayor reducción de la presión arterial para Rasitrio respecto a cada una de las combinaciones doble en todas las horas, incluyendo las primeras horas de la mañana.

Rasitrio se estudió en un ensayo clínico randomizado, doble ciego, con control activo en 1.181 pacientes de los cuales 773 se clasificaron como hipertensos moderados (PASms 160-180 mmHg) y 408 como hipertensos severos (PASms >180 mmHg) a nivel basal. Un gran número de pacientes eran obesos (49%) y más del 14% de la población total tenía diabetes. Durante las primeras 4 semanas del tratamiento a doble ciego, los pacientes recibieron la combinación triple de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), o combinaciones dobles de aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipino 150/5 mg (N=282) y amlodipino/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Tras 4 semanas los pacientes fueron titulados forzosamente a la dosis mas alta de un tratamiento doble ciego de aliskiren/amlodipino/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipino 300/10 mg y amlodipino/HCTZ 10/25 mg durante 4 semanas adicionales.

En este estudio, Rasitrio a una dosis de 300/10/25 mg produjo reducciones medias de la presión arterial estadísticamente significativas (sistólica/diastólica) desde el basal de 37,9/20,6 mmHg en comparación a 31,4/18,0 mmHg con la combinación de aliskiren/amlodipino (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg con aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 30,8/17,0 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg) en pacientes con hipertensión moderada a grave. En pacientes con hipertensión grave (PAS \geq 180 mmHg), la reducción en la presión arterial desde el basal para Rasitrio y de las combinaciones dobles fueron respectivamente 49,5/22,5 mmHg comparado a 38,1/17,6 mmHg con la combinación de aliskiren/amlodipino (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg con aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 39,9/17,8 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg). En un subgrupo de 588 pacientes en el cual los pacientes >65 años apenas estuvieron representados y los >75 años estuvieron muy poco representados, la combinación de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida (300/10/25 mg) produjo una reducción media de la presión arterial sistólica/diastólica de 39,7/21,1 mmHg desde el valor basal, en comparación con 31,3/18,74 mmHg para aliskiren/amlodipino (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg para aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 29,2/16,4 mmHg para amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg) (el subgrupo está constituido por pacientes sin lecturas aberrantes, definido como una diferencia entre las lecturas de de la presión arterial sistólica (PAS) \geq 10 mmHg al inicio o final). El efecto de Rasitrio se observó en una semana tras el inicio del tratamiento. El efecto reductor de la presión arterial en pacientes con hipertensión de moderada a grave fue independiente de la edad, género, raza, índice de masa corporal y trastornos asociados al sobrepeso (síndrome metabólico y diabetes).

Rasitrio se asoció con una reducción significativa de la actividad de la renina plasmática (ARP) (-34%) respecto al valor basal mientras que la combinación doble de amlodipino con hidroclorotiazida aumentó la ARP (+170%). Las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre la ARP no se conocen en la actualidad.

En un ensayo clínico de seguridad abierto de 28 a 54 semanas, se midió la eficacia como variable secundaria de Rasitrio a una dosis de 300/10/25 mg y produjo unas reducciones medias de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 37,3/21,8 mmHg durante 28 a 54 semanas de tratamiento. La eficacia de Rasitrio se mantuvo durante un año de tratamiento, sin evidencia de pérdida de efecto.

En un ensayo clínico randomizado, doble ciego, con control activo, de 36 semanas en pacientes de edad avanzada cuya presión arterial no se controló con aliskiren/HCTZ 300/25 mg ($PAS \geq 140$ mmHg), se observaron reducciones de la presión arterial clínicamente significativas en la variable de la semana 36 en pacientes que recibieron Rasitrio a una dosis de 300/10/25 mg (desde reducciones en PASms/PADms de 15,0/8,6 mmHg en la semana 22 a reducciones de 30,8/14,1 mmHg en la variable de la semana 36).

Rasitrio se ha administrado a más de 1.155 pacientes en ensayos clínicos finalizados que incluyeron 182 pacientes durante un año o más. El tratamiento con Rasitrio fue bien tolerado a dosis de hasta 300 mg/10 mg/25 mg con una incidencia global de acontecimientos adversos similar a la de las correspondientes combinaciones dobles, a excepción de la hipotensión sintomática. En un ensayo clínico controlado a corto plazo, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con una hipotensión fue del 4,9% con Rasitrio frente al 3,7% con combinaciones dobles. En pacientes ≥ 65 años la incidencia fue del 10,2% con Rasitrio frente al 5,4% con combinaciones dobles.

La incidencia de acontecimientos adversos no mostró ninguna asociación con el género, edad (con excepción de hipotensión sintomática), índice de masa corporal, raza o etnia. Los acontecimientos adversos generalmente fueron de naturaleza leve y transitoria. En pacientes mayores de 75 años o pacientes con co-morbilidad cardiovascular importante se dispone de información sobre seguridad muy limitada. La discontinuación del tratamiento debido a acontecimientos adversos clínicos se produjo en un 3,6% de pacientes tratados con Rasitrio frente al 2,4% con aliskiren/amlodipino, 0,7% con aliskiren/hidroclorotiazida y un 2,4% con amlodipino/hidroclorotiazida.

Aliskiren

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

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

Hipertensión

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

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

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

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

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

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

En un ensayo clínico de 36 semanas con 820 pacientes con disfunción isquémica del ventrículo izquierdo no se observaron cambios en el remodelado ventricular, evaluado por el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo con aliskiren en comparación con placebo añadido al tratamiento basal.

Las tasas combinadas de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio recurrente, accidente cerebrovascular y muerte súbita resucitada fueron similares en el grupo de aliskiren y el grupo placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con aliskiren hubo una tasa significativamente mayor de hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal en comparación con el grupo placebo.

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

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

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

En la actualidad los datos de eficacia a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con aliskiren no están disponibles (ver sección 4.4).

Electro fisiología 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.

Amlodipino

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

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

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

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

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

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

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia cardiaca

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

Uso en pacientes con hipertensión

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

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

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

Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na^+Cl^- , compitiendo por el lugar del Cl^- , por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Combinación aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

Tras la administración oral de un comprimido de combinación fija de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron en 1-2 horas para aliskiren, en 8 horas para amlodipino, y en 2-3 horas para hidroclorotiazida. La velocidad y extensión de la absorción de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida tras la administración de un comprimido de una combinación fija fueron similares a cuando se administra como formas de dosificación individual.

Los resultados de un ensayo que estudió los efectos de los alimentos y que utilizó una comida estándar con un alto contenido en grasas con un comprimido de la combinación fija de 300/10/25 mg mostró que los alimentos reducen la velocidad y extensión de la absorción de aliskiren en el comprimido de combinación fija con una magnitud de efecto similar al de aliskiren en monoterapia. Los alimentos no tienen efecto alguno sobre la farmacocinética de amlodipino o hidroclorotiazida en el comprimido de la combinación fija.

Aliskiren

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

Linealidad

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

Población pediátrica

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

Amlodipino

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

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

Linealidad

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

Hidroclorotiazida

Absorción

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (T_{max} de approx. 2 h) después de una dosis oral.

El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución

El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Biotransformación y eliminación

La hidroclorotiazida se elimina predominantemente como metabolito inalterado. La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

Linealidad

El aumento del AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

Poblaciones especiales

Rasitrio es un tratamiento antihipertensivo eficaz en pacientes adultos con independencia del género, edad, índice de masa corporal y etnia que se administra una vez al día.

Insuficiencia renal

Debido al componente hidroclorotiazida, Rasitrio está contraindicado en pacientes con anuria o insuficiencia renal grave ($TFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver sección 4.3). No se requiere un ajuste de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.4 y 4.2).

Se evaluó la farmacocinética de aliskiren en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. La C_{max} y el AUC relativos de aliskiren en individuos con insuficiencia renal oscilaron entre 0,8 y 2 veces los valores en el estado estacionario en individuos sanos tras la administración de dosis únicas. Sin embargo, la variabilidad observada no se correlaciona con la gravedad de la insuficiencia renal. No se requiere un ajuste de la dosis inicial de aliskiren en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). Aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²). El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3).

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

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

Como es de esperar para un compuesto que se elimina casi exclusivamente por los riñones, la función renal tiene un marcado efecto en la farmacocinética de hidroclorotiazida. En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC.

Insuficiencia hepática

Rasitrio está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

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

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

Pacientes geriátricos

No se dispone de datos sobre la exposición sistémica tras la administración de Rasitrio en pacientes geriátricos. Cuando se administra solo, el AUC de aliskiren en los pacientes geriátricos (>65 años) es un 50% más alta que en sujetos jóvenes. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los sujetos jóvenes y de edad avanzada. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir y da lugar a un aumento del AUC y de la semivida de eliminación en los pacientes geriátricos. Por ello, se recomienda una especial precaución cuando se administre Rasitrio a pacientes de 65 años y mayores, y una precaución extrema para pacientes de 75 años o mayores (ver secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1).

Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes. No hay datos específicos sobre los efectos de hidroclorotiazida en los pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica (menores de 18 años)

No se ha investigado la farmacocinética de Rasitrio. Se ha realizado un estudio farmacocinético poblacional en 74 niños hipertensos con edades entre 1 a 17 años (con 34 pacientes de 6 a 12 años de edad y 28 pacientes de 13 a 17 años de edad) que recibieron amlodipino a dosis entre 1,25 y 20 mg administradas una o dos veces al día. En niños de 6 a 12 años y en adolescentes de 13-17 años el aclaramiento oral típico (CL/F) fue 22,5 y 27,4 l/h, respectivamente, en el sexo masculino y 16,4 y 21,3 l/h, respectivamente, en el sexo femenino. Se observó una gran variabilidad de exposición entre los individuos. Los datos notificados en niños menores de 6 años son limitados.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aliskiren/hidroclorotiazida y aliskiren/amlodipino

No se han realizado estudios no clínicos de la toxicología de Rasitrio solo ya que estos estudios se han realizado para los componentes individuales.

Los perfiles de toxicidad de la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida y aliskiren/amlodipino han sido bien caracterizados en estudios preclínicos. Ambas combinaciones fueron generalmente bien toleradas en ratas. Los hallazgos de estudios de toxicidad por vía oral de 2 y 13 semanas fueron consistentes con los de los estudios con los componentes individuales.

Aliskiren

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

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

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

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

Amlodipino

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

Toxicología reproductiva

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

Alteraciones de la fertilidad

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

Carcinogénesis, mutagénesis

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

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

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Hidroclorotiazida

Las evaluaciones preclínicas para apoyar la administración de hidroclorotiazida en humanos incluyeron estudios de genotoxicidad *in vitro* y estudios de carcinogénesis y toxicidad reproductiva en roedores. Se dispone de amplios datos clínicos para hidroclorotiazida y éstos se han incluido en las secciones relevantes.

Hidroclorotiazida no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de ratas y ratones de ambos sexos en los estudios en los que estas especies fueron expuestas, vía administración en la dieta, a dosis de hasta 100 y 4 mg/kg/día respectivamente, antes del apareamiento y durante toda la gestación. Estas dosis de hidroclorotiazida en ratas y ratones equivalen a 19 y 1,5 veces, respectivamente, las dosis máximas recomendadas en humanos sobre la base de mg/m². (Los cálculos tienen en cuenta una dosis oral de 25 mg/día y un paciente de 60 kg.)

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Povidona
Esterato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blisters calendario de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
2 años

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
2 años

Blisters calendario de PA/Alu/PVC – Alu:
18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/037-048

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

Fecha de la primera autorización 22/noviembre/2011

Fecha de la última renovación

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato), 10 mg amlodipino (como besilato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película ovalado convexo, de color marrón, con los bordes biselados, marcado con «VIV» en una cara y «NVR» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rasitrio está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial como terapia de sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con la combinación de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida administrados simultáneamente con el mismo nivel de dosis que en la combinación.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Rasitrio es un comprimido al día.

Los pacientes que reciben aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida en comprimidos separados administrados simultáneamente a la misma hora del día pueden cambiarse a un comprimido de la combinación fija de Rasitrio que contenga las mismas dosis de los componentes.

La combinación a dosis fija sólo debe utilizarse después de que tras la titulación de la dosis se haya conseguido un efecto estable con los monocomponentes administrados simultáneamente. La dosis debe individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada a partir de 65 años

Existe evidencia de un aumento del riesgo de acontecimientos adversos relacionados con una hipotensión en pacientes de 65 años o mayores tratados con Rasitrio. Por ello, se recomienda una especial precaución cuando se administre Rasitrio a pacientes de 65 años o mayores.

La dosis de inicio recomendada de aliskiren en este grupo de pacientes 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.

Pacientes de edad avanzada de 75 años o mayores

Se dispone de datos muy limitados sobre el uso de Rasitrio en pacientes de 75 años o mayores (ver sección 5.2). El uso de Rasitrio en pacientes de 75 años o mayores debe restringirse a aquellos en los que se ha conseguido el control de la presión arterial con la combinación libre de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida administrados simultáneamente sin que se acompañe de problemas de seguridad, en particular hipotensión. Se recomienda una precaución extrema, incluyendo una monitorización frecuente de la presión arterial (see sections 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada (TFG) 89-60 ml/min/1,73 m² y 59-30 ml/min/1,73 m², respectivamente) (ver secciones 4.4 y 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, la administración de Rasitrio está contraindicada en pacientes con anuria y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²). El uso concomitante de Rasitrio con antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Rasitrio está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe tenerse precaución cuando se administra Rasitrio en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o en pacientes con enfermedad hepática progresiva. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a otros derivados de la dihidropiridina, o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Anuria.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²).
- Hiponatremia, hipercalcemia, hiperuricemia sintomática e hipopotasemia refractaria.
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la glicoproteína P (gpP), y otros inhibidores potentes de la gpP (p. ej. quinidina) está contraindicado (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej. estenosis de la aorta de grado severo).
- Insuficiencia cardiaca con inestabilidad hemodinámica tras un infarto agudo de miocardio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

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

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

La hipotensión sintomática ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con hipertensión no complicada tratados con Rasitrio, que en aquellos tratados con una combinación doble de aliskiren/amlodipino, aliskiren/hidroclorotiazida o amlodipino/hidroclorotiazida.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes, si bien son más probables en pacientes con alergia y asma.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerbaban o activaban el lupus eritematoso sistémico.

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

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

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

El uso de aliskiren en combinación con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3).

Pacientes geriátricos de 65 años y mayores

Se recomienda una especial precaución cuando se administre Rasitrio a pacientes de 65 años o mayores. La hipotensión sintomática ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con hipertensión no complicada tratados con Rasitrio, que en aquellos tratados con una combinación doble de aliskiren/amlodipino, aliskiren/hidroclorotiazida o amlodipino/hidroclorotiazida. Los pacientes de 65 años o mayores, son más susceptibles a reacciones adversas relacionadas con hipotensión tras un tratamiento con Rasitrio (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

Pacientes geriátricos de 75 años y mayores

Se dispone de datos muy limitados de eficacia y seguridad sobre el uso de Rasitrio en pacientes de 75 años o mayores. Se recomienda una precaución extrema, incluyendo una monitorización frecuente de la presión arterial (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia cardiaca

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

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

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

Riesgo de hipotensión sintomática

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

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

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

Desequilibrio electrolítico

El tratamiento con Rasitrio solo debe iniciarse tras corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida debe interrumpirse la administración de Rasitrio hasta corregir de forma estable el balance de potasio.

Con el uso de diuréticos tiazídicos puede desarrollarse una hipopotasemia. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, pacientes que presentan una diuresis enérgica, pacientes con una inadecuada ingesta de electrolitos por vía oral y pacientes que reciben una terapia concomitante con corticosteroides o hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secciones 4.5 y 4.8).

En cambio, durante la experiencia post-comercialización con aliskiren se han observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden exacerbarse con el uso concomitante de otros agentes que actúan sobre el SRAA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINES). De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. El uso concomitante de aliskiren con IECAs o ARA II está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.5 y 4.8).

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el tratamiento con Rasitrio se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la hiponatremia.

Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio y pueden causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Rasitrio está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Rasitrio si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

No hay evidencia de que Rasitrio reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por los diuréticos. El déficit de cloruros es generalmente leve y normalmente no requiere tratamiento.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando Rasitrio se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero incluyendo potasio, creatinina y ácido úrico. No hay datos disponibles en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (creatinina sérica ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ o 1,70 mg/dl en mujeres y ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ o 2,00 mg/dl en hombres y/o una tasa de filtración glomerular estimada (TFG) < 30 ml/min/1,73 m²), antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular. Rasitrio está contraindicado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) o anuria (ver secciones 4.2. y 4.3). No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Como con otros medicamentos que actúan sobre el SRAA, debe tenerse precaución cuando se administra Rasitrio en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática, diabetes mellitus o enfermedad renal. El uso concomitante de aliskiren con IECAs o ARA II está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²). Se ha notificado insuficiencia renal aguda, reversible tras interrumpir el tratamiento, en pacientes de riesgo que recibieron aliskiren durante la experiencia post-comercialización. En el caso que aparezca algún signo de insuficiencia renal debe interrumpirse inmediatamente la administración de aliskiren.

No hay experiencia respecto a la administración de Rasitrio en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal, por ello debe tenerse precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Rasitrio está contraindicado en pacientes hipertensos con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2). Debe tenerse precaución cuando se administra Rasitrio a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada o enfermedad hepática progresiva (ver secciones 4.2 y 5.2).

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Efectos metabólicos y endocrinos

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los medicamentos hipoglucemiantes orales durante el tratamiento con Rasitrio. El uso concomitante de Rasitrio con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (ver sección 4.3).

Debido al componente hidroclorotiazida, Rasitrio está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática (ver sección 4.3). La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Rasitrio está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Rasitrio si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser una evidencia de un hiperparatidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de llevar a cabo las pruebas de la función paratiroidea.

Estenosis de la arteria renal

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

Reacciones anafilácticas y angioedema

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

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

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

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

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

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

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento con Rasitrio aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Glaucoma agudo de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a semanas del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información sobre las interacciones de Rasitrio

Un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con hipertensión no indicó ningún cambio clínico importante en la exposición en estado estacionario (AUC) y C_{max} de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida en comparación con las correspondientes terapias dobles.

Medicamentos que modifican los niveles séricos de potasio: El efecto depletor de potasio de hidroclorotiazida está atenuado por el efecto ahorrador de potasio de aliskiren. Sin embargo, sería de esperar que este efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico fuese potenciado por otros medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (p. ej. otros diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), amfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico). En cambio, el uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero: Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico cuando Rasitrio se administra con medicamentos afectados por las alteraciones del potasio en suero (p. ej. glucósidos digitálicos, antiarrítmicos).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), ácido acetilsalicílico, y AINEs no selectivos: Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. Los AINEs también pueden debilitar la actividad diurética y antihipertensiva de la hidroclorotiazida.

En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren y hidroclorotiazida administrados 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 administrar Rasitrio con un AINE, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Información sobre las interacciones de aliskiren

Contraindicado (ver sección 4.3)

- *Doble bloqueo del SRAA*

La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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

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

No recomendado (ver sección 4.2)

- *Zumo de pomelo*

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

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Interacciones con la gpP*

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

- *Inhibidores moderados de la gpP*

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

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

El uso concomitante de otros agentes que afectan al SRAA, de AINEs o de agentes que aumentan los niveles séricos de potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si se considera necesaria la medicación concomitante con un agente que afecte a los niveles séricos de potasio. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

- *Furosemida y torasemida*

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

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

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

- *Warfarina*

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

- *Interacciones con los alimentos*

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

Sin interacciones

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

- *Interacciones con CYP450*

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

- *Sustratos de la gpP o inhibidores débiles*

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

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

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

Información sobre las interacciones de amlodipino

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Inhibidores CYP3A4*

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

- *Inductores CYP3A4*

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

- *Zumo de pomelo*

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

- *Dantroleno (infusión)*

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

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

- Los efectos reductores de amlodipino sobre la presión arterial aumentan los efectos reductores de otros medicamentos antihipertensivos sobre la presión arterial.
- La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

Sin interacción

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

Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se administran concomitantemente:

No recomendado

- *Litio*

Las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, por ello puede incrementarse el riesgo de toxicidad por litio con hidroclorotiazida. No se recomienda la administración concomitante de litio e hidroclorotiazida. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Se requiere precaución con el uso concomitante

- *Alcohol, barbitúricos o narcóticos*

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción de la actividad del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.

- *Amantadina*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por amantadina.

- *Agentes antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales)*

Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético (ver sección 4.4). Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

- *Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica*

La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (p. ej. atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.

- *Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota*

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfínpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

- *Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes*

Debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir *torsades de pointes*, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.

- *Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio*

El efecto hiponatémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.

- *Betabloqueantes y diazóxido*

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

- *Resinas de intercambio iónico*

La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.

- *Vitamina D y sales de calcio*

La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

- *Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes del músculo esquelético tales como los derivados del curare.

- *Agentes citotóxicos*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

- *Digoxina u otros glucósidos digitálicos*

La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por las tiazidas favorece la aparición de arritmias cardíacas causadas por los digitálicos (ver sección 4.4).

- *Metildopa*

Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

- *Contrastes yodados*

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

- *Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina)*

La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

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

Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar un edema gestacional, una hipertensión gestacional o una pre-eclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y hipoperfusión placentaria, sin que haya un efecto beneficioso en el desarrollo de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para tratar una hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en casos raros en los que no puede utilizarse otro tratamiento.

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

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

Lactancia

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

La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de Rasitrio durante la lactancia. Si Rasitrio se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

Fertilidad

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

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). La fertilidad de ratas no se estuvo afectada con dosis de hasta 250 mg/kg/día de aliskiren y 4 mg/kg/día de hidroclorotiazida (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareo o somnolencia al tomar Rasitrio.

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Combinación de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

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

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con Rasitrio son hipotensión y mareo. Las reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los componentes individuales de Rasitrio (aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida) y descritas en los párrafos respectivos de cada componente individual pueden ocurrir con Rasitrio.

Tabla de reacciones adversas:

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

Información sobre Rasitrio

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema periférico

El edema periférico es conocido como una reacción adversa dosis dependiente de amlodipino y también se ha notificado con el tratamiento con aliskiren en la experiencia post-comercialización. La incidencia de edema periférico para Rasitrio en un ensayo clínico a corto plazo controlado doble activo fue del 7,1% comparado con un 8,0% para aliskiren/amlodipino, un 4,1% para amlodipino/hidroclorotiazida y un 2,0% para aliskiren/hidroclorotiazida, combinaciones dobles.

En un ensayo clínico a corto plazo con control activo, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con una hipotensión fue del 4,9% con Rasitrio frente al 3,7% con las combinaciones dobles. En pacientes ≥ 65 años la incidencia fue del 10,2% con Rasitrio frente al 5,4% con la combinación doble.

Información adicional sobre los componentes individuales

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

Aliskiren

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:

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas de aliskiren utilizando la misma convención de frecuencias que la descrita anteriormente para la combinación a dosis fija.

Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Mareo
Poco frecuentes:	Palpitaciones, edema periférico
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes:	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Diarrea
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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

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

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

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

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

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

Si aparecen signos que sugieran una reacción de hipersensibilidad/angioedema (en particular dificultades en la respiración o al tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua, mareo), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico (ver sección 4.4).

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

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

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

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

Niveles séricos de potasio: Con aliskiren se ha observado aumentos de los niveles séricos de potasio que pueden ser exacerbados por el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el SRAA o por los AINEs. De acuerdo con la práctica médica habitual, se aconseja la determinación periódica de la función renal incluyendo los electrolitos séricos si se considera necesaria la administración simultánea. La combinación de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacciones alérgicas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raras	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión
Raras	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Somnolencia, cefalea (especialmente al inicio del tratamiento)
Poco frecuentes	Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia
Muy raras	Hipertonía, neuropatía periférica
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Palpitaciones
Muy raras	Infarto de miocardio, arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación atrial)
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos
Muy raras	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, rinitis
Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas
Poco frecuentes	Vómitos, dispepsia, alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento), sequedad de boca
Muy raras	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas (la mayoría concordantes con colestasis)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema
Muy raras	Angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Hinchazón de los tobillos
Poco frecuentes	Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Alteraciones de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Impotencia, ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema, fatiga
Poco frecuentes	Dolor de pecho, astenia, dolor, malestar
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	Aumento de peso, pérdida de peso

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Medicamento con autorización anulada

Hydrochlorothiazida

La hidroclorotiazida ha sido ampliamente prescrita durante muchos años, con frecuencia a dosis más altas de las contenidas en Rasiurio. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados solo con diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Trombocitopenia, a veces con púrpura
Muy raras	Agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, leucopenia
Frecuencia no conocida	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipopotasemia
Frecuentes	Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Raras	Hipercalcemia, hiperglucemia, empeoramiento del estado metabólico diabético
Muy raras	Alcalosis hipoclorémica
Trastornos psiquiátricos	
Raras	Depresión, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Raras	Mareo, cefalea, parestesia
Trastornos oculares	
Raras	Deterioro visual
Frecuencia no conocida	Glaucoma agudo de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	
Raras	Arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raras	Distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Disminución del apetito, náuseas leves y vómitos
Raras	Malestar abdominal, estreñimiento, diarrea
Muy raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Raras	Colestasis intrahepática, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Urticaria y otras formas de erupción
Raros	Reacciones de fotosensibilidad
Muy raras	Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrotizante y necrolisis epidérmica tóxica
Frecuencia no conocida	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Espasmos musculares

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida Disfunción renal, insuficiencia renal aguda

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes Impotencia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida Astenia, fiebre

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes Aumentos del colesterol y triglicéridos
Raras Glucosuria

4.9 Sobredosis

Síntomas

La manifestación más probable de una sobredosis con Rasitrio sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de la combinación de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida.

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

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

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardíaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento

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

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

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

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, inhibidores de la renina; código ATC: C09XA54

Rasitrio combina tres principios activos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina, amlodipino al grupo de los antagonistas de los canales del calcio e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. Cuando se combinan, los efectos consolidados sobre la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la vasodilatación mediada por los antagonistas de los canales del calcio y la excreción de sodio dan lugar a una reducción de la presión arterial en mayor grado que la que corresponde a las combinaciones dobles.

Combinación de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de Rasitrio proporciona reducciones clínicamente significativas en la presión arterial sistólica y diastólica que se mantienen durante todo el intervalo de dosificación de 24 horas. Con la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas, se observó una mayor reducción de la presión arterial para Rasitrio respecto a cada una de las combinaciones doble en todas las horas, incluyendo las primeras horas de la mañana.

Rasitrio se estudió en un ensayo clínico randomizado, doble ciego, con control activo en 1.181 pacientes de los cuales 773 se clasificaron como hipertensos moderados (PASms 160-180 mmHg) y 408 como hipertensos severos (PASms >180 mmHg) a nivel basal. Un gran número de pacientes eran obesos (49%) y más del 14% de la población total tenía diabetes. Durante las primeras 4 semanas del tratamiento a doble ciego, los pacientes recibieron la combinación triple de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), o combinaciones dobles de aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipino 150/5 mg (N=282) y amlodipino/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Tras 4 semanas los pacientes fueron titulados forzosamente a la dosis mas alta de un tratamiento doble ciego de aliskiren/amlodipino/HCTZ 300/10/25 mg, aliskiren/HCTZ 300/25 mg, aliskiren/amlodipino 300/10 mg y amlodipino/HCTZ 10/25 mg durante 4 semanas adicionales.

En este estudio, Rasitrio a una dosis de 300/10/25 mg produjo reducciones medias de la presión arterial estadísticamente significativas (sistólica/diastólica) desde el basal de 37,9/20,6 mmHg en comparación a 31,4/18,0 mmHg con la combinación de aliskiren/amlodipino (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg con aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 30,8/17,0 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg) en pacientes con hipertensión moderada a grave. En pacientes con hipertensión grave (PAS \geq 180 mmHg), la reducción en la presión arterial desde el basal para Rasitrio y de las combinaciones dobles fueron respectivamente 49,5/22,5 mmHg comparado a 38,1/17,6 mmHg con la combinación de aliskiren/amlodipino (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg con aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 39,9/17,8 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg). En un subgrupo de 588 pacientes en el cual los pacientes >65 años apenas estuvieron representados y los >75 años estuvieron muy poco representados, la combinación de aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida (300/10/25 mg) produjo una reducción media de la presión arterial sistólica/diastólica de 39,7/21,1 mmHg desde el valor basal, en comparación con 31,3/18,74 mmHg para aliskiren/amlodipino (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg para aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 29,2/16,4 mmHg para amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg) (el subgrupo está constituido por pacientes sin lecturas aberrantes, definido como una diferencia entre las lecturas de de la presión arterial sistólica (PAS) \geq 10 mmHg al inicio o final). El efecto de Rasitrio se observó en una semana tras el inicio del tratamiento. El efecto reductor de la presión arterial en pacientes con hipertensión de moderada a grave fue independiente de la edad, género, raza, índice de masa corporal y trastornos asociados al sobrepeso (síndrome metabólico y diabetes).

Rasitrio se asoció con una reducción significativa de la actividad de la renina plasmática (ARP) (-34%) respecto al valor basal mientras que la combinación doble de amlodipino con hidroclorotiazida aumentó la ARP (+170%). Las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre la ARP no se conocen en la actualidad.

En un ensayo clínico de seguridad abierto de 28 a 54 semanas, se midió la eficacia como variable secundaria de Rasitrio a una dosis de 300/10/25 mg y produjo unas reducciones medias de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 37,3/21,8 mmHg durante 28 a 54 semanas de tratamiento. La eficacia de Rasitrio se mantuvo durante un año de tratamiento, sin evidencia de pérdida de efecto.

En un ensayo clínico randomizado, doble ciego, con control activo, de 36 semanas en pacientes de edad avanzada cuya presión arterial no se controló con aliskiren/HCTZ 300/25 mg ($PAS \geq 140$ mmHg), se observaron reducciones de la presión arterial clínicamente significativas en la variable de la semana 36 en pacientes que recibieron Rasitrio a una dosis de 300/10/25 mg (desde reducciones en PASms/PADms de 15,0/8,6 mmHg en la semana 22 a reducciones de 30,8/14,1 mmHg en la variable de la semana 36).

Rasitrio se ha administrado a más de 1.155 pacientes en ensayos clínicos finalizados que incluyeron 182 pacientes durante un año o más. El tratamiento con Rasitrio fue bien tolerado a dosis de hasta 300 mg/10 mg/25 mg con una incidencia global de acontecimientos adversos similar a la de las correspondientes combinaciones dobles, a excepción de la hipotensión sintomática. En un ensayo clínico controlado a corto plazo, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con una hipotensión fue del 4,9% con Rasitrio frente al 3,7% con combinaciones dobles. En pacientes ≥ 65 años la incidencia fue del 10,2% con Rasitrio frente al 5,4% con combinaciones dobles.

La incidencia de acontecimientos adversos no mostró ninguna asociación con el género, edad (con excepción de hipotensión sintomática), índice de masa corporal, raza o etnia. Los acontecimientos adversos generalmente fueron de naturaleza leve y transitoria. En pacientes mayores de 75 años o pacientes con co-morbilidad cardiovascular importante se dispone de información sobre seguridad muy limitada. La discontinuación del tratamiento debido a acontecimientos adversos clínicos se produjo en un 3,6% de pacientes tratados con Rasitrio frente al 2,4% con aliskiren/amlodipino, 0,7% con aliskiren/hidroclorotiazida y un 2,4% con amlodipino/hidroclorotiazida.

Aliskiren

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

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

Hipertensión

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

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

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

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

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

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

En un ensayo clínico de 36 semanas con 820 pacientes con disfunción isquémica del ventrículo izquierdo no se observaron cambios en el remodelado ventricular, evaluado por el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo con aliskiren en comparación con placebo añadido al tratamiento basal.

Las tasas combinadas de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio recurrente, accidente cerebrovascular y muerte súbita resucitada fueron similares en el grupo de aliskiren y el grupo placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con aliskiren hubo una tasa significativamente mayor de hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal en comparación con el grupo placebo.

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

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

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

En la actualidad los datos de eficacia a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con aliskiren no están disponibles (ver sección 4.4).

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.

Amlodipino

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

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

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

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

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

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

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia cardiaca

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

Uso en pacientes con hipertensión

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

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

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

Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na^+Cl^- , compitiendo por el lugar del Cl^- , por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Combinación aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

Tras la administración oral de un comprimido de combinación fija de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron en 1-2 horas para aliskiren, en 8 horas para amlodipino, y en 2-3 horas para hidroclorotiazida. La velocidad y extensión de la absorción de aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida tras la administración de un comprimido de una combinación fija fueron similares a cuando se administra como formas de dosificación individual.

Los resultados de un ensayo que estudió los efectos de los alimentos y que utilizó una comida estándar con un alto contenido en grasas con un comprimido de la combinación fija de 300/10/25 mg mostró que los alimentos reducen la velocidad y extensión de la absorción de aliskiren en el comprimido de combinación fija con una magnitud de efecto similar al de aliskiren en monoterapia. Los alimentos no tienen efecto alguno sobre la farmacocinética de amlodipino o hidroclorotiazida en el comprimido de la combinación fija.

Aliskiren

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

Linealidad

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

Población pediátrica

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

Amlodipino

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

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

Linealidad

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

Hidroclorotiazida

Absorción

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (T_{max} de approx. 2 h) después de una dosis oral.

El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución

El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Biotransformación y eliminación

La hidroclorotiazida se elimina predominantemente como metabolito inalterado. La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

Linealidad

El aumento del AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

Poblaciones especiales

Rasitrio es un tratamiento antihipertensivo eficaz en pacientes adultos con independencia del género, edad, índice de masa corporal y etnia que se administra una vez al día.

Insuficiencia renal

Debido al componente hidroclorotiazida, Rasitrio está contraindicado en pacientes con anuria o insuficiencia renal grave ($TFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver sección 4.3). No se requiere un ajuste de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.4 y 4.2).

Se evaluó la farmacocinética de aliskiren en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. La C_{max} y el AUC relativos de aliskiren en individuos con insuficiencia renal oscilaron entre 0,8 y 2 veces los valores en el estado estacionario en individuos sanos tras la administración de dosis únicas. Sin embargo, la variabilidad observada no se correlaciona con la gravedad de la insuficiencia renal. No se requiere un ajuste de la dosis inicial de aliskiren en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). Aliskiren no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²). El uso concomitante de aliskiren con ARA II o IECAs está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3).

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

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

Como es de esperar para un compuesto que se elimina casi exclusivamente por los riñones, la función renal tiene un marcado efecto en la farmacocinética de hidroclorotiazida. En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC.

Insuficiencia hepática

Rasitrio está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

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

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

Pacientes geriátricos

No se dispone de datos sobre la exposición sistémica tras la administración de Rasitrio en pacientes geriátricos. Cuando se administra solo, el AUC de aliskiren en los pacientes geriátricos (>65 años) es un 50% más alta que en sujetos jóvenes. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los sujetos jóvenes y de edad avanzada. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir y da lugar a un aumento del AUC y de la semivida de eliminación en los pacientes geriátricos. Por ello, se recomienda una especial precaución cuando se administre Rasitrio a pacientes de 65 años y mayores, y una precaución extrema para pacientes de 75 años o mayores (ver secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1).

Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes. No hay datos específicos sobre los efectos de hidroclorotiazida en los pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica (menores de 18 años)

No se ha investigado la farmacocinética de Rasitrio. Se ha realizado un estudio farmacocinético poblacional en 74 niños hipertensos con edades entre 1 a 17 años (con 34 pacientes de 6 a 12 años de edad y 28 pacientes de 13 a 17 años de edad) que recibieron amlodipino a dosis entre 1,25 y 20 mg administradas una o dos veces al día. En niños de 6 a 12 años y en adolescentes de 13-17 años el aclaramiento oral típico (CL/F) fue 22,5 y 27,4 l/h, respectivamente, en el sexo masculino y 16,4 y 21,3 l/h, respectivamente, en el sexo femenino. Se observó una gran variabilidad de exposición entre los individuos. Los datos notificados en niños menores de 6 años son limitados.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aliskiren/hidroclorotiazida y aliskiren/amlodipino

No se han realizado estudios no clínicos de la toxicología de Rasitrio solo ya que estos estudios se han realizado para los componentes individuales.

Los perfiles de toxicidad de la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida y aliskiren/amlodipino han sido bien caracterizados en estudios preclínicos. Ambas combinaciones fueron generalmente bien toleradas en ratas. Los hallazgos de estudios de toxicidad por vía oral de 2 y 13 semanas fueron consistentes con los de los estudios con los componentes individuales.

Aliskiren

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

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

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

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

Amlodipino

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

Toxicología reproductiva

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

Alteraciones de la fertilidad

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

Carcinogénesis, mutagénesis

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

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

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Hidroclorotiazida

Las evaluaciones preclínicas para apoyar la administración de hidroclorotiazida en humanos incluyeron estudios de genotoxicidad *in vitro* y estudios de carcinogénesis y toxicidad reproductiva en roedores. Se dispone de amplios datos clínicos para hidroclorotiazida y éstos se han incluido en las secciones relevantes.

Hidroclorotiazida no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de ratas y ratones de ambos sexos en los estudios en los que estas especies fueron expuestas vía administración en la dieta, a dosis de hasta 100 y 4 mg/kg/día respectivamente, antes del apareamiento y durante toda la gestación. Estas dosis de hidroclorotiazida en ratas y ratones equivalen a 19 y 1,5 veces, respectivamente, las dosis máximas recomendadas en humanos sobre la base de mg/m². (Los cálculos tienen en cuenta una dosis oral de 25 mg/día y un paciente de 60 kg.)

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Povidona
Esterato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blisters calendario de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
2 años

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
2 años

Blisters calendario de PA/Alu/PVC – Alu:
18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/049-060

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

Fecha de la primera autorización 22/noviembre/2011

Fecha de la última renovación

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

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

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad

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

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

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 18.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

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

• Obligación de llevar a cabo medidas posautorización

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

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO/CAJA PARA ENVASE UNIDOSIS (blíster unidosis perforado)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato), 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/001	14 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/009	14 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/002	28 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/010	28 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/003	30 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/004	56 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/011	56 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/007	56 comprimidos (blisters unidosis de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/005	90 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/006	98 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES DE 98 (2 envases de 49 comprimidos recubiertos con película) – SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato), 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49x1 comprimido.

No vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/012	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/008	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidosis de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE MÚLTIPLE DE 98 (2 envases de 49 comprimidos recubiertos con película) – CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato), 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple con 98 (2 envases de 49) comprimidos.
Envase múltiple con 98 (2 envases de 49x1) comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/012	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/008	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidos de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO/CAJA PARA ENVASE UNIDOSIS (blíster unidosis perforado)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato), 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/013	14 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/021	14 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/014	28 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/022	28 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/015	30 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/016	56 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/023	56 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/019	56 comprimidos (blisters unidosis de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/017	90 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/018	98 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES DE 98 (2 envases de 49 comprimidos recubiertos con película) – SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato), 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49x1 comprimido.

No vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/024	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/020	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidos de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE MÚLTIPLE DE 98 (2 envases de 49 comprimidos recubiertos con película) – CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato), 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple con 98 (2 envases de 49) comprimidos.
Envase múltiple con 98 (2 envases de 49x1) comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/024	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/020	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidos de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO/CAJA PARA ENVASE UNIDOSIS (blíster unidosis perforado)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato), 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/025	14 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/033	14 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/026	28 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/034	28 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/027	30 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/028	56 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/035	56 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/031	56 comprimidos (blisters unidosis de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/029	90 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/030	98 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES DE 98 (2 envases de 49 comprimidos recubiertos con película) – SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato), 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49x1 comprimido.

No vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/036	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/032	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidosis de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE MÚLTIPLE DE 98 (2 envases de 49 comprimidos recubiertos con película) – CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato), 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple con 98 (2 envases de 49) comprimidos.
Envase múltiple con 98 (2 envases de 49x1) comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/036	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/032	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidos de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO/CAJA PARA ENVASE UNIDOSIS (blíster unidosis perforado)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato), 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/037	14 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/045	14 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/038	28 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/046	28 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/039	30 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/040	56 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/047	56 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/043	56 comprimidos (blisters unidosis de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/041	90 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/042	98 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES DE 98 (2 envases de 49 comprimidos recubiertos con película) – SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato), 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49x1 comprimido.

No vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/048	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/044	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidosis de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE MÚLTIPLE DE 98 (2 envases de 49 comprimidos recubiertos con película) – CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato), 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple con 98 (2 envases de 49) comprimidos.
Envase múltiple con 98 (2 envases de 49x1) comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/048	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/044	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidos de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO/CAJA PARA ENVASE UNIDOSIS (blíster unidosis perforado)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato), 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/049	14 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/057	14 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/050	28 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/058	28 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/051	30 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/052	56 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/059	56 comprimidos (blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/055	56 comprimidos (blisters unidosis de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/053	90 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/054	98 comprimidos (blisters de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASES MÚLTIPLES DE 98 (2 envases de 49 comprimidos recubiertos con película) – SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato), 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49 comprimidos.
Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno con 49x1 comprimido.

No vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/060	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/056	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidos de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE MÚLTIPLE DE 98 (2 envases de 49 comprimidos recubiertos con película) – CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de aliskiren (como aliskiren hemifumarato), 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple con 98 (2 envases de 49) comprimidos.
Envase múltiple con 98 (2 envases de 49x1) comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/730/060	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/056	98 comprimidos (2x49x1, blisters unidos de PVC/PCTFE)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Rasitrio y para qué se utiliza

Qué es Rasitrio

Rasitrio contiene tres sustancias activas, denominadas aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida. Todas estas sustancias ayudan a controlar la presión arterial alta (hipertensión arterial).

- Aliskiren es una sustancia que pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores directos de la renina. Estos medicamentos reducen la cantidad de angiotensina II que el organismo puede producir. La angiotensina II causa un estrechamiento de los vasos sanguíneos, lo que eleva la presión arterial. La reducción de los niveles de angiotensina II permite que los vasos sanguíneos se relajen, lo que disminuye la presión arterial.
- Amlodipino pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los canales del calcio que ayudan a controlar la presión arterial elevada. Amlodipino hace que los vasos sanguíneos se dilaten y relajen, lo que disminuye la presión arterial.
- La hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos llamados diuréticos tiazídicos. La hidroclorotiazida aumenta la eliminación de orina, lo cual también disminuye la presión arterial.

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

Para qué se utiliza Rasitrio

Rasitrio se utiliza para tratar la hipertensión arterial en los pacientes adultos cuya presión arterial ya está controlada con aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida administrados al mismo tiempo como medicamentos por separado. Estos pacientes, por lo tanto, pueden beneficiarse de tomar un comprimido que contenga las tres sustancias.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rasisrio

No tome Rasisrio

- si es alérgico a aliskiren, a amlodipino, a otros medicamentos derivados de la dihidropiridina (conocidos como antagonistas de los canales del calcio), a hidroclorotiazida, a medicamentos derivados de las sulfonamidas (medicamentos utilizados para tratar infecciones del pecho o de la orina) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, no tome Rasisrio y pida consejo a su médico.
- si alguna vez ha experimentado los siguientes tipos de angioedema (dificultad al respirar o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua):
 - angioedema al tomar aliskiren,
 - angioedema hereditario,
 - angioedema de causa desconocida.
- si está embarazada de más de 3 meses. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar Rasisrio también al inicio de su embarazo - ver sección Embarazo).
- si tiene problemas graves de hígado.
- si tiene problemas graves de riñón.
- si no puede orinar (anuria).
- si el nivel de potasio de su sangre es demasiado bajo a pesar del tratamiento.
- si el nivel de sodio de su sangre es demasiado bajo.
- si el nivel de calcio de su sangre es demasiado alto.
- si tiene gota (cristales de ácido úrico en las articulaciones).
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
 - ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica),
 - itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos),
 - quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco).
- si tiene diabetes mellitus o insuficiencia renal y está siendo tratado con alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- si tiene la presión arterial muy baja.
- si sufre un shock, incluyendo shock cardiogénico.
- si tiene un estrechamiento de la válvula aorta del corazón (estenosis aórtica).
- si ha sufrido una insuficiencia cardiaca tras un ataque cardiaco agudo.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, no tome Rasisrio e informe a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Rasisrio:

- si tiene vómitos o diarrea o si está tomando un diurético (un medicamento para aumentar la cantidad de orina que produce).
- Si ya ha experimentado angioedema (dificultad al respirar, o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua). Si esto ocurre, deje de tomar Rasisrio y contacte con su médico.
- si tiene problemas cardiacos.
- si sigue una dieta baja en sal.
- si su flujo urinario ha disminuido notablemente durante 24 horas o más y/o si tiene problemas graves de riñón (p. ej. necesita diálisis), incluyendo si ha sufrido un trasplante de riñón o un estrechamiento o bloqueo de las arterias que suministran sangre al riñón.
- si tiene insuficiencia renal, su médico considerará cuidadosamente si Rasisrio es apropiado para usted y puede querer controlarlo cuidadosamente.
- si tiene problemas de hígado (función renal deteriorada).
- si tiene diabetes (nivel alto de azúcar en sangre).

- si tiene un alto nivel de colesterol o triglicéridos en sangre.
- si sufre una enfermedad llamada lupus eritematoso (también llamada «lupus» o «LES»).
- si sufre alergia o asma.
- si está tomando alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- si tiene 65 años de edad o más (ver sección Personas de edad avanzada (de 65 años de edad o más) a continuación).
- si presenta signos o síntomas tales como sed anormal, boca seca, debilidad generalizada, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, debilidad, presión arterial baja, reducción de la producción de orina, náuseas, vómitos, o latido del corazón anormalmente rápido que puede indicar un efecto excesivo de la hidroclorotiazida (contenida en Rasitrio).
- si experimenta reacciones cutáneas como erupción tras la exposición al sol.
- si experimenta una disminución de la visión o dolor en el ojo. Éstos pueden ser síntomas de un aumento de la presión ocular y pueden aparecer en cuestión de horas a semanas de la administración de Rasitrio. Si no se trata, esto puede producir un deterioro permanente de la visión.
- si tiene una estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones).
- si tiene una insuficiencia cardíaca congestiva grave (un tipo de enfermedad cardíaca en la que el corazón no puede bombear suficiente sangre a todo el cuerpo).

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

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Rasitrio en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad.

Personas de edad avanzada

Debe informar a su médico si tiene 65 años de edad o más porque puede ser más susceptible a efectos adversos relacionados con la presión sanguínea baja (ver sección 4 sobre posibles efectos adversos). Su médico considerará cuidadosamente si Rasitrio es adecuado para usted. Si tiene 75 años de edad o más, su médico puede decidir monitorizar su presión sanguínea con mayor frecuencia.

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

Uso de Rasitrio con otros medicamentos

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

No tome Rasitrio e informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

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

Informe a su médico si está usando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos o sustancias que puedan aumentar la cantidad de potasio en sangre. Estos incluyen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina.
- medicamentos que pueden reducir la cantidad de potasio en sangre, tales como diuréticos (medicamentos para orinar), corticosteroides, laxantes, carbenoxolona, amphotericina o penicilina G.
- medicamentos para disminuir la presión arterial, incluyendo metildopa.
- medicamentos para aumentar la presión arterial tales como noradrenalina o adrenalina.
- medicamentos que pueden inducir «torsades de pointes» (latido irregular del corazón), tales como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para tratar los problemas del corazón) y algunos antipsicóticos.
- ketoconazol, un medicamento utilizado para tratar infecciones de hongos.
- verapamilo, un medicamento utilizado para disminuir la tensión arterial, corregir el ritmo cardiaco o tratar una angina de pecho.
- claritromicina, telitromicina, eritromicina, son antibióticos utilizados para tratar infecciones.
- amiodarona, un medicamento utilizado para tratar el ritmo cardiaco anormal.
- atorvastatina, un medicamento para tratar el colesterol alto.
- Furosemida o torasemida, unos medicamentos que pertenecen al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utilizan para aumentar la cantidad de orina y también se utilizan para tratar un cierto tipo de problemas cardiacos (insuficiencia cardiaca) o edema (hinchazón).
- medicamentos que pueden reducir la cantidad de sodio en sangre, tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos (carbamazepina).
- rifampicina, un medicamento utilizado para prevenir o tratar infecciones.
- hierba de San Juan (*hypericum perforatum*), una planta medicinal utilizada para elevar el estado de ánimo.
- analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2) (especialmente utilizados en pacientes mayores de 65 años de edad).
- diltiazem, un medicamento utilizado para tratar problemas de corazón.
- ritonavir, un medicamento utilizado para tratar infecciones virales.
- litio (un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de depresión).
- algunos laxantes.
- medicamentos para tratar la gota, tales como alopurinol.
- digoxina u otros glucósidos digitálicos (medicamentos utilizados para tratar problemas de corazón).
- vitamina D y sales de calcio.

- una de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- medicamentos para controlar el ritmo cardiaco.
- medicamentos para tratar la diabetes (medicamentos orales como la metformina o insulinas).
- medicamentos que pueden aumentar los niveles de azúcar en sangre, tales como betabloqueantes y diazóxido.
- esteroides.
- medicamentos citotóxicos (utilizados para tratar el cáncer), tales como metotrexato o ciclofosfamida.
- medicamentos para la artritis.
- medicamentos utilizados para tratar la inflamación y ulceración esofágica (p.ej. carbenoxolona).
- relajantes musculares (medicamentos para relajar los músculos que se utilizan durante las operaciones).
- amantadina (un medicamento utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson, también utilizado para tratar o prevenir ciertas enfermedades producidas por virus).
- medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratar diferentes trastornos tales como retortijones gastrointestinales, espasmos de la vejiga urinaria, asma, mareo causado por movimiento, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como ayuda en la anestesia).
- colestiramina, colestipol u otras resinas (sustancias utilizadas principalmente para tratar niveles altos de lípidos en sangre).
- alcohol, pastillas para dormir y anestésicos (medicamentos para los pacientes que van a ser sometidos a una operación y otros procesos).
- medios de contraste yodados (agentes utilizados en exploraciones por la imagen).

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

- furosemida o torasemida, unos medicamentos que pertenecen al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utilizan para aumentar la cantidad de orina y también se utilizan para tratar un cierto tipo de problemas cardiacos (insuficiencia cardiaca) o edema (hinchazón).
- algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones, como ketoconazol, amfotericina o penicilina G.

Toma de Rasitrio con alimentos y bebidas

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

Debido a la hidroclorotiazida contenida en Rasitrio, si toma alcohol durante el tratamiento con este medicamento, puede tener un aumento de la sensación de mareo al levantarse, especialmente al levantarse desde una posición sentada.

Embarazo

No tome este medicamento si está embarazada (ver sección No tome Rasitrio). 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 Rasitrio antes de quedarse embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en lugar de Rasitrio. No se recomienda utilizar Rasitrio 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 Rasitrio 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 hacer que se sienta mareado y somnoliento. Si experimenta este síntoma, no conduzca o utilice herramientas o máquinas.

3. Cómo tomar Rasitrio

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico y no exceda la dosis recomendada. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis habitual de Rasitrio es un comprimido al día.

Forma de administración

Trague el comprimido entero con un poco de agua. Debe tomar este medicamento una vez al día con una comida ligera, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar este medicamento junto con zumo de pomelo.

Si toma más Rasitrio del que debe

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

Si olvidó tomar Rasitrio

Si olvidó tomar una dosis de este medicamento, tómela en cuanto lo recuerde y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si ya casi es hora de tomar la siguiente dosis, tome sólo el siguiente comprimido a la hora habitual. **No tome** una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

No deje de tomar este medicamento, incluso si se siente bien (a no ser que su médico se lo diga).

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos notificados con Rasitrio son:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- mareo
- presión arterial baja
- hinchazón de manos, tobillos y pies (edema periférico).

Consulte con su médico inmediatamente si experimenta alguna de las siguientes situaciones al inicio de su tratamiento:

Al inicio del tratamiento con Rasitrio puede ocurrir desmayo y/o mareo relacionados con una presión arterial baja. Los pacientes de 65 años de edad o más son más susceptibles a efectos adversos relacionados con la presión sanguínea baja. En ensayos clínicos, la presión sanguínea baja se observó con más frecuencia en pacientes que tomaban Rasitrio frente a aquellos que tomaban solamente la doble combinación de aliskiren/amlodipino, aliskiren/hidroclorotiazida o amlodipino/hidroclorotiazida (ver sección 2).

Los siguientes efectos adversos, posiblemente graves, han sido notificados con medicamentos que contienen solo aliskiren, amlodipino o hidroclorotiazida.

Aliskiren

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

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

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

Posibles efectos adversos:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- diarrea
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- niveles elevados de potasio en sangre.
- mareo.

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- erupción cutánea (esto también puede ser un signo de una reacción alérgica o angioedema – ver a continuación efectos adversos «Raros»)
- problemas de riñón que incluyen insuficiencia renal aguda (producción de orina seriamente disminuida)
- hinchazón de manos, tobillos o pies (edema periférico)
- reacciones cutáneas graves (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
- erupción con picor (urticaria)
- aumento de las enzimas hepáticas.

Raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

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

Amlodipino

En pacientes que toman solo amlodipino se ha notificado lo siguiente:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- somnolencia
- mareo
- dolor de cabeza (especialmente al inicio del tratamiento)
- sofocos
- dolor abdominal
- náuseas
- hinchazón de los tobillos
- hinchazón
- cansancio
- palpitaciones (sentir los latidos del corazón).

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- insomnio
- cambios de humor (incluyendo ansiedad)
- depresión
- temblor
- alteración del sentido del gusto
- pérdida de conciencia temporal, repentina
- sensibilidad cutánea disminuida
- cosquilleo o entumecimiento
- alteración de la visión (incluyendo visión doble)
- pitidos en los oídos
- presión arterial baja
- falta de aliento
- goteo nasal
- vómitos
- molestias de estómago después de comer
- cambio de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)
- boca seca
- pérdida de cabello
- manchas purpúreas en la piel
- decoloración de la piel
- sudoración excesiva
- picor; erupción
- erupción generalizada
- dolor de las articulaciones
- dolor muscular
- calambres musculares
- dolor de espalda
- problemas para orinar
- necesidad de orinar por la noche
- frecuente necesidad de orinar
- impotencia
- crecimiento de las mamas en hombres
- dolor de pecho
- debilidad
- dolor
- sensación de malestar
- aumento de peso
- disminución de peso.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- confusión.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- bajo nivel de glóbulos blancos y plaquetas
- reacción alérgica con síntomas como erupción, picor, ronchas, dificultad al respirar o tragar, mareo
- niveles altos de azúcar en sangre
- aumento de la rigidez muscular e incapacidad para estirar los músculos
- sensación de entumecimiento o cosquilleo con sensación de quemazón en los dedos de las manos y pies
- ataque cardiaco
- latido irregular del corazón
- inflamación de los vasos sanguíneos
- tos
- dolor fuerte en la parte superior del estómago
- inflamación de la mucosa gástrica
- sangrado, encías sensibles o inflamadas
- inflamación del hígado
- alteración del hígado que puede suceder junto con coloración amarilla de la piel y ojos, o coloración oscura de la orina
- resultados anormales de las pruebas de la función hepática
- angioedema (dificultad al respirar, o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua)
- reacción de la piel con enrojecimiento y descamación, ampollas en los labios, ojos o boca; piel seca, erupción, erupción con picor
- erupción cutánea con desprendimiento o descamación; erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre
- hinchazón principalmente de la cara y garganta
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol.

Hidroclorotiazida

En pacientes que toman solo hidroclorotiazida se han notificado los siguientes efectos adversos; sin embargo, la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- nivel bajo de potasio en sangre
- aumento de los lípidos en sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- nivel alto de ácido úrico en sangre
- nivel bajo de magnesio en sangre
- nivel bajo de sodio en sangre
- mareo, desmayo al ponerse de pie
- reducción del apetito
- náuseas y vómitos
- erupción con picor y otros tipos de erupción
- incapacidad para alcanzar o mantener una erección.

Raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

- nivel bajo de plaquetas en sangre (algunas veces con sangrado o moretón debajo de la piel)
- nivel alto de calcio en sangre
- nivel alto de azúcar en sangre
- empeoramiento del estado metabólico diabético
- estado de ánimo triste (depresión)
- alteraciones del sueño
- mareo
- dolor de cabeza
- hormigueo o entumecimiento
- trastorno de la visión
- latido del corazón irregular
- malestar abdominal
- estreñimiento
- diarrea
- alteraciones del hígado que puede presentarse junto con piel y ojos de color amarillo
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol
- azúcar en la orina.

Muy raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas*)

- fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca, mayor frecuencia de infecciones (nivel bajo o muy bajo de glóbulos blancos)
- piel pálida, cansancio, falta de aliento, orina oscura (anemia hemolítica)
- erupción, picor, urticaria, dificultad al respirar o tragar, mareo (reacciones de hipersensibilidad)
- confusión, cansancio, contracciones y espasmos musculares, respiración rápida (alcalosis hipoclorémica)
- dificultad al respirar con fiebre, tos, sibilancias, falta de aliento (distrés respiratorio, incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
- dolor severo en la parte superior del estómago (pancreatitis)
- erupción facial, dolor en las articulaciones, alteración muscular, fiebre (lupus eritematoso)
- inflamación de los vasos sanguíneos con síntomas tales como erupción, manchas rojo-purpúreas, fiebre (vasculitis)
- enfermedad grave de la piel que causa erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (necrolisis epidérmica tóxica).

Frecuencia no conocida (*la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles*)

- debilidad
- moretones e infecciones frecuentes (anemia aplásica)
- disminución de la visión o dolor en los ojos debido a una presión ocular alta (posibles signos de glaucoma agudo de ángulo cerrado)
- enfermedad grave de la piel que causa erupción, piel roja, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (eritema multiforme)
- espasmo muscular
- producción de orina gravemente disminuida (posibles signos de alteración renal o insuficiencia renal), debilidad (astenia)
- fiebre.

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

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

5. Conservación de Rasitrio

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar los comprimidos de Rasitrio en el embalaje original para protegerlos de la humedad y de la luz.

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 Rasitrio

- Cada comprimido recubierto con película de Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato), 5 mg de amlodipino (como besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Los otros ingredientes son celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172).

Aspecto de Rasitrio y contenido del envase

- Los comprimidos de Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película son ovalados, de color blanco violáceo, con la marca «XIV» en una cara y «NVR» en la otra.

Rasitrio está disponible en envases que contienen 14, 28, 56, 98 comprimidos en blisters calendario. También está disponible en envases múltiples con 98 comprimidos (2 envases de 49) en blisters calendario.

Rasitrio está disponible en envases que contienen 30 o 90 comprimidos en blisters.

Rasitrio está disponible en envases que contienen 56x1 comprimido en blíster unidosis perforado.

También está disponible en envases múltiples con 98x1 comprimido (2 envases de 49x1) en blíster unidosis perforado.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 011

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Medicamento con autorización anulada

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Rasitrio y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rasitrio
3. Cómo tomar Rasitrio
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rasitrio
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rasitrio y para qué se utiliza

Qué es Rasitrio

Rasitrio contiene tres sustancias activas, denominadas aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida. Todas estas sustancias ayudan a controlar la presión arterial alta (hipertensión arterial).

- Aliskiren es una sustancia que pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores directos de la renina. Estos medicamentos reducen la cantidad de angiotensina II que el organismo puede producir. La angiotensina II causa un estrechamiento de los vasos sanguíneos, lo que eleva la presión arterial. La reducción de los niveles de angiotensina II permite que los vasos sanguíneos se relajen, lo que disminuye la presión arterial.
- Amlodipino pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los canales del calcio que ayudan a controlar la presión arterial elevada. Amlodipino hace que los vasos sanguíneos se dilaten y relajen, lo que disminuye la presión arterial.
- La hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos llamados diuréticos tiazídicos. La hidroclorotiazida aumenta la eliminación de orina, lo cual también disminuye la presión arterial.

La hipertensión arterial aumenta la carga de trabajo del corazón y de las arterias. Si esto continúa durante mucho tiempo, se pueden dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones, lo que puede provocar ictus, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio o insuficiencia renal. La disminución de la presión arterial al nivel normal reduce el riesgo de desarrollar estas enfermedades.

Para qué se utiliza Rasitrio

Rasitrio se utiliza para tratar la hipertensión arterial en los pacientes adultos cuya presión arterial ya está controlada con aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida administrados al mismo tiempo como medicamentos por separado. Estos pacientes, por lo tanto, pueden beneficiarse de tomar un comprimido que contenga las tres sustancias.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rasisrio

No tome Rasisrio

- si es alérgico a aliskiren, a amlodipino, a otros medicamentos derivados de la dihidropiridina (conocidos como antagonistas de los canales del calcio), a hidroclorotiazida, a medicamentos derivados de las sulfonamidas (medicamentos utilizados para tratar infecciones del pecho o de la orina) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, no tome Rasisrio y pida consejo a su médico.
- si alguna vez ha experimentado los siguientes tipos de angioedema (dificultad al respirar o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua):
 - angioedema al tomar aliskiren,
 - angioedema hereditario,
 - angioedema de causa desconocida.
- si está embarazada de más de 3 meses. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar Rasisrio también al inicio de su embarazo - ver sección Embarazo).
- si tiene problemas graves de hígado.
- si tiene problemas graves de riñón.
- si no puede orinar (anuria).
- si el nivel de potasio de su sangre es demasiado bajo a pesar del tratamiento.
- si el nivel de sodio de su sangre es demasiado bajo.
- si el nivel de calcio de su sangre es demasiado alto.
- si tiene gota (cristales de ácido úrico en las articulaciones).
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
 - ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica),
 - itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos),
 - quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco).
- si tiene diabetes mellitus o insuficiencia renal y está siendo tratado con alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- si tiene la presión arterial muy baja.
- si sufre un shock, incluyendo shock cardiogénico.
- si tiene un estrechamiento de la válvula aorta del corazón (estenosis aórtica).
- si ha sufrido una insuficiencia cardiaca tras un ataque cardiaco agudo.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, no tome Rasisrio e informe a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Rasisrio:

- si tiene vómitos o diarrea o si está tomando un diurético (un medicamento para aumentar la cantidad de orina que produce).
- Si ya ha experimentado angioedema (dificultad al respirar, o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua). Si esto ocurre, deje de tomar Rasisrio y contacte con su médico.
- si tiene problemas cardiacos.
- si sigue una dieta baja en sal.
- si su flujo urinario ha disminuido notablemente durante 24 horas o más y/o si tiene problemas graves de riñón (p. ej. necesita diálisis), incluyendo si ha sufrido un trasplante de riñón o un estrechamiento o bloqueo de las arterias que suministran sangre al riñón.
- si tiene insuficiencia renal, su médico considerará cuidadosamente si Rasisrio es apropiado para usted y puede querer controlarlo cuidadosamente.
- si tiene problemas de hígado (función renal deteriorada).
- si tiene diabetes (nivel alto de azúcar en sangre).

- si tiene un alto nivel de colesterol o triglicéridos en sangre.
- si sufre una enfermedad llamada lupus eritematoso (también llamada «lupus» o «LES»).
- si sufre alergia o asma.
- si está tomando alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- si tiene 65 años de edad o más (ver sección Personas de edad avanzada (de 65 años de edad o más) a continuación).
- si presenta signos o síntomas tales como sed anormal, boca seca, debilidad generalizada, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, debilidad, presión arterial baja, reducción de la producción de orina, náuseas, vómitos, o latido del corazón anormalmente rápido que puede indicar un efecto excesivo de la hidroclorotiazida (contenida en Rasitrio).
- si experimenta reacciones cutáneas como erupción tras la exposición al sol.
- si experimenta una disminución de la visión o dolor en el ojo. Éstos pueden ser síntomas de un aumento de la presión ocular y pueden aparecer en cuestión de horas a semanas de la administración de Rasitrio. Si no se trata, esto puede producir un deterioro permanente de la visión.
- si tiene una estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones).
- si tiene una insuficiencia cardíaca congestiva grave (un tipo de enfermedad cardíaca en la que el corazón no puede bombear suficiente sangre a todo el cuerpo).

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Rasitrio al inicio del embarazo (3 primeros meses) y en ningún caso deberá utilizarse a partir del tercer mes de embarazo porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección Embarazo).

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Rasitrio en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad.

Personas de edad avanzada

Debe informar a su médico si tiene 65 años de edad o más porque puede ser más susceptible a efectos adversos relacionados con la presión sanguínea baja (ver sección 4 sobre posibles efectos adversos). Su médico considerará cuidadosamente si Rasitrio es adecuado para usted. Si tiene 75 años de edad o más, su médico puede decidir monitorizar su presión sanguínea con mayor frecuencia.

En la mayoría de pacientes de 65 años de edad o mayores la dosis de 300 mg de aliskiren no muestra ningún beneficio adicional en la reducción de la presión arterial en comparación con la dosis de 150 mg.

Uso de Rasitrio con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No tome Rasitrio e informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica).
- itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos).
- quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco).
- una de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión si tiene diabetes mellitus o insuficiencia renal:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.

Informe a su médico si está usando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos o sustancias que puedan aumentar la cantidad de potasio en sangre. Estos incluyen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina.
- medicamentos que pueden reducir la cantidad de potasio en sangre, tales como diuréticos (medicamentos para orinar), corticosteroides, laxantes, carbenoxolona, amiloricina o penicilina G.
- medicamentos para disminuir la presión arterial, incluyendo metildopa.
- medicamentos para aumentar la presión arterial tales como noradrenalina o adrenalina.
- medicamentos que pueden inducir «torsades de pointes» (latido irregular del corazón), tales como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para tratar los problemas del corazón) y algunos antipsicóticos.
- ketoconazol, un medicamento utilizado para tratar infecciones de hongos.
- verapamilo, un medicamento utilizado para disminuir la tensión arterial, corregir el ritmo cardiaco o tratar una angina de pecho.
- claritromicina, telitromicina, eritromicina, son antibióticos utilizados para tratar infecciones.
- amiodarona, un medicamento utilizado para tratar el ritmo cardiaco anormal.
- atorvastatina, un medicamento para tratar el colesterol alto.
- furosemida o torasemida, unos medicamentos que pertenecen al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utilizan para aumentar la cantidad de orina y también se utilizan para tratar un cierto tipo de problemas cardiacos (insuficiencia cardiaca) o edema (hinchazón).
- medicamentos que pueden reducir la cantidad de sodio en sangre, tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos (carbamazepina).
- rifampicina, un medicamento utilizado para prevenir o tratar infecciones.
- hierba de San Juan (*hypericum perforatum*), una planta medicinal utilizada para elevar el estado de ánimo.
- analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2) (especialmente utilizados en pacientes mayores de 65 años de edad).
- diltiazem, un medicamento utilizado para tratar problemas de corazón.
- ritonavir, un medicamento utilizado para tratar infecciones virales.
- litio (un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de depresión).
- algunos laxantes.
- medicamentos para tratar la gota, tales como alopurinol.
- digoxina u otros glucósidos digitálicos (medicamentos utilizados para tratar problemas de corazón).
- vitamina D y sales de calcio.

- una de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- medicamentos para controlar el ritmo cardiaco.
- medicamentos para tratar la diabetes (medicamentos orales como la metformina o insulinas).
- medicamentos que pueden aumentar los niveles de azúcar en sangre, tales como betabloqueantes y diazóxido.
- esteroides.
- medicamentos citotóxicos (utilizados para tratar el cáncer), tales como metotrexato o ciclofosfamida.
- medicamentos para la artritis.
- medicamentos utilizados para tratar la inflamación y ulceración esofágica (p.ej. carbenoxolona).
- relajantes musculares (medicamentos para relajar los músculos que se utilizan durante las operaciones).
- amantadina (un medicamento utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson, también utilizado para tratar o prevenir ciertas enfermedades producidas por virus).
- medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratar diferentes trastornos tales como retortijones gastrointestinales, espasmos de la vejiga urinaria, asma, mareo causado por movimiento, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como ayuda en la anestesia).
- colestiramina, colestipol u otras resinas (sustancias utilizadas principalmente para tratar niveles altos de lípidos en sangre).
- alcohol, pastillas para dormir y anestésicos (medicamentos para los pacientes que van a ser sometidos a una operación y otros procesos).
- medios de contraste yodados (agentes utilizados en exploraciones por la imagen).

Su médico puede tener que cambiar su dosis o tomar otras precauciones si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- furosemida o torasemida, unos medicamentos que pertenecen al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utilizan para aumentar la cantidad de orina y también se utilizan para tratar un cierto tipo de problemas cardiacos (insuficiencia cardiaca) o edema (hinchazón).
- algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones, como ketoconazol, amfotericina o penicilina G.

Toma de Rasitrio con alimentos y bebidas

Debe tomar este medicamento con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar este medicamento junto con zumo de pomelo.

Debido a la hidroclorotiazida contenida en Rasitrio, si toma alcohol durante el tratamiento con este medicamento, puede tener un aumento de la sensación de mareo al levantarse, especialmente al levantarse desde una posición sentada.

Embarazo

No tome este medicamento si está embarazada (ver sección No tome Rasitrio). 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 Rasitrio antes de quedarse embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en lugar de Rasitrio. No se recomienda utilizar Rasitrio 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 Rasitrio 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 hacer que se sienta mareado y somnoliento. Si experimenta este síntoma, no conduzca o utilice herramientas o máquinas.

3. Cómo tomar Rasitrio

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico y no exceda la dosis recomendada. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis habitual de Rasitrio es un comprimido al día.

Forma de administración

Trague el comprimido entero con un poco de agua. Debe tomar este medicamento una vez al día con una comida ligera, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar este medicamento junto con zumo de pomelo.

Si toma más Rasitrio del que debe

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de Rasitrio, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que necesite asistencia médica.

Si olvidó tomar Rasitrio

Si olvidó tomar una dosis de este medicamento, tómela en cuanto lo recuerde y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si ya casi es hora de tomar la siguiente dosis, tome sólo el siguiente comprimido a la hora habitual. **No tome** una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

No deje de tomar este medicamento, incluso si se siente bien (a no ser que su médico se lo diga).

Las personas hipertensas a menudo no notan ningún síntoma de su problema. Muchos pueden sentirse bien. Es muy importante que tome este medicamento exactamente como le ha indicado su médico para obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de efectos adversos. Mantenga las visitas con su médico aunque se encuentre bien.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos notificados con Rasitrio son:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- mareo
- presión arterial baja
- hinchazón de manos, tobillos y pies (edema periférico).

Consulte con su médico inmediatamente si experimenta alguna de las siguientes situaciones al inicio de su tratamiento:

Al inicio del tratamiento con Rasitrio puede ocurrir desmayo y/o mareo relacionados con una presión arterial baja. Los pacientes de 65 años de edad o más son más susceptibles a efectos adversos relacionados con la presión sanguínea baja. En ensayos clínicos, la presión sanguínea baja se observó con más frecuencia en pacientes que tomaban Rasitrio frente a aquellos que tomaban solamente la doble combinación de aliskiren/amlodipino, aliskiren/hidroclorotiazida o amlodipino/hidroclorotiazida (ver sección 2).

Los siguientes efectos adversos, posiblemente graves, han sido notificados con medicamentos que contienen solo aliskiren, amlodipino o hidroclorotiazida.

Aliskiren

Algunos efectos adversos pueden ser graves (frecuencia no conocida):

Algunos pacientes han experimentado estos efectos adversos graves (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*). **Si nota alguno de los siguientes efectos adversos, informe a su médico enseguida:**

- Reacción alérgica grave con síntomas como erupción, picor, hinchazón de la cara o labios o lengua, dificultad al respirar, mareo.
- Náuseas, pérdida de apetito, orina de color oscuro o coloración amarilla de piel y ojos (signos de trastorno hepático).

Posibles efectos adversos:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- diarrea
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- niveles elevados de potasio en sangre.
- mareo.

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- erupción cutánea (esto también puede ser un signo de una reacción alérgica o angioedema – ver a continuación efectos adversos «Raros»)
- problemas de riñón que incluyen insuficiencia renal aguda (producción de orina seriamente disminuida)
- hinchazón de manos, tobillos o pies (edema periférico)
- reacciones cutáneas graves (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
- erupción con picor (urticaria)
- aumento de las enzimas hepáticas.

Raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

- reacción alérgica grave (reacción anafiláctica)
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- angioedema (cuyos síntomas pueden incluir dificultad al respirar o tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua, mareo)
- aumento de los niveles de creatinina en sangre
- enrojecimiento de la piel (eritema).

Amlodipino

En pacientes que toman solo amlodipino se ha notificado lo siguiente:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- somnolencia
- mareo
- dolor de cabeza (especialmente al inicio del tratamiento)
- sofocos
- dolor abdominal
- náuseas
- hinchazón de los tobillos
- hinchazón
- cansancio
- palpitaciones (sentir los latidos del corazón).

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- insomnio
- cambios de humor (incluyendo ansiedad)
- depresión
- temblor
- alteración del sentido del gusto
- pérdida de conciencia temporal, repentina
- sensibilidad cutánea disminuida
- cosquilleo o entumecimiento
- alteración de la visión (incluyendo visión doble)
- pitidos en los oídos
- presión arterial baja
- falta de aliento
- goteo nasal
- vómitos
- molestias de estómago después de comer
- cambio de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)
- boca seca
- pérdida de cabello
- manchas purpúreas en la piel
- decoloración de la piel
- sudoración excesiva
- picor; erupción
- erupción generalizada
- dolor de las articulaciones
- dolor muscular
- calambres musculares
- dolor de espalda
- problemas para orinar
- necesidad de orinar por la noche
- frecuente necesidad de orinar
- impotencia
- crecimiento de las mamas en hombres
- dolor de pecho
- debilidad
- dolor
- sensación de malestar
- aumento de peso
- disminución de peso.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- confusión.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- bajo nivel de glóbulos blancos y plaquetas
- reacción alérgica con síntomas como erupción, picor, ronchas, dificultad al respirar o tragar, mareo
- niveles altos de azúcar en sangre
- aumento de la rigidez muscular e incapacidad para estirar los músculos
- sensación de entumecimiento o cosquilleo con sensación de quemazón en los dedos de las manos y pies
- ataque cardiaco
- latido irregular del corazón
- inflamación de los vasos sanguíneos
- tos
- dolor fuerte en la parte superior del estómago
- inflamación de la mucosa gástrica
- sangrado, encías sensibles o inflamadas
- inflamación del hígado
- alteración del hígado que puede suceder junto con coloración amarilla de la piel y ojos, o coloración oscura de la orina
- resultados anormales de las pruebas de la función hepática
- angioedema (dificultad al respirar, o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua)
- reacción de la piel con enrojecimiento y descamación, ampollas en los labios, ojos o boca; piel seca, erupción, erupción con picor
- erupción cutánea con desprendimiento o descamación; erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre
- hinchazón principalmente de la cara y garganta
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol.

Hidroclorotiazida

En pacientes que toman solo hidroclorotiazida se han notificado los siguientes efectos adversos; sin embargo, la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- nivel bajo de potasio en sangre
- aumento de los lípidos en sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- nivel alto de ácido úrico en sangre
- nivel bajo de magnesio en sangre
- nivel bajo de sodio en sangre
- mareo, desmayo al ponerse de pie
- reducción del apetito
- náuseas y vómitos
- erupción con picor y otros tipos de erupción
- incapacidad para alcanzar o mantener una erección.

Raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

- nivel bajo de plaquetas en sangre (algunas veces con sangrado o moretón debajo de la piel)
- nivel alto de calcio en sangre
- nivel alto de azúcar en sangre
- empeoramiento del estado metabólico diabético
- estado de ánimo triste (depresión)
- alteraciones del sueño
- mareo
- dolor de cabeza
- hormigueo o entumecimiento
- trastorno de la visión
- latido del corazón irregular
- malestar abdominal
- estreñimiento
- diarrea
- alteraciones del hígado que puede presentarse junto con piel y ojos de color amarillo
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol
- azúcar en la orina.

Muy raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas*)

- fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca, mayor frecuencia de infecciones (nivel bajo o muy bajo de glóbulos blancos)
- piel pálida, cansancio, falta de aliento, orina oscura (anemia hemolítica)
- erupción, picor, urticaria, dificultad al respirar o tragar, mareo (reacciones de hipersensibilidad)
- confusión, cansancio, contracciones y espasmos musculares, respiración rápida (alcalosis hipoclorémica)
- dificultad al respirar con fiebre, tos, sibilancias, falta de aliento (distrés respiratorio, incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
- dolor severo en la parte superior del estómago (pancreatitis)
- erupción facial, dolor en las articulaciones, alteración muscular, fiebre (lupus eritematoso)
- inflamación de los vasos sanguíneos con síntomas tales como erupción, manchas rojo-purpúreas, fiebre (vasculitis)
- enfermedad grave de la piel que causa erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (necrolisis epidérmica tóxica).

Frecuencia no conocida (*la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles*)

- debilidad
- moretones e infecciones frecuentes (anemia aplásica)
- disminución de la visión o dolor en los ojos debido a una presión ocular alta (posibles signos de glaucoma agudo de ángulo cerrado)
- enfermedad grave de la piel que causa erupción, piel roja, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (eritema multiforme)
- espasmo muscular
- producción de orina gravemente disminuida (posibles signos de alteración renal o insuficiencia renal), debilidad (astenia)
- fiebre.

Si alguno de éstos le afecta gravemente, informe a su médico. Puede que tenga que dejar de tomar Rasitrio.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Rasitrio

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar los comprimidos de Rasitrio en el embalaje original para protegerlos 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 Rasitrio

- Cada comprimido recubierto con película de Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato), 5 mg de amlodipino (como besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Los otros ingredientes son celulosa microcristalina, croscopolidona, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172).

Aspecto de Rasitrio y contenido del envase

- Los comprimidos de Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película son ovalados, de color rosa claro, con la marca «LIL» en una cara y «NVR» en la otra.

Rasitrio está disponible en envases que contienen 14, 28, 56, 98 comprimidos en blisters calendario. También está disponible en envases múltiples con 98 comprimidos (2 envases de 49) en blisters calendario.

Rasitrio está disponible en envases que contienen 30 o 90 comprimidos en blisters.

Rasitrio está disponible en envases que contienen 56x1 comprimido en blíster unidosis perforado.

También está disponible en envases múltiples con 98x1 comprimido (2 envases de 49x1) en blíster unidosis perforado.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 011

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Rasitrio y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rasitrio
3. Cómo tomar Rasitrio
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rasitrio
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rasitrio y para qué se utiliza

Qué es Rasitrio

Rasitrio contiene tres sustancias activas, denominadas aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida. Todas estas sustancias ayudan a controlar la presión arterial alta (hipertensión arterial).

- Aliskiren es una sustancia que pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores directos de la renina. Estos medicamentos reducen la cantidad de angiotensina II que el organismo puede producir. La angiotensina II causa un estrechamiento de los vasos sanguíneos, lo que eleva la presión arterial. La reducción de los niveles de angiotensina II permite que los vasos sanguíneos se relajen, lo que disminuye la presión arterial.
- Amlodipino pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los canales del calcio que ayudan a controlar la presión arterial elevada. Amlodipino hace que los vasos sanguíneos se dilaten y relajen, lo que disminuye la presión arterial.
- La hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos llamados diuréticos tiazídicos. La hidroclorotiazida aumenta la eliminación de orina, lo cual también disminuye la presión arterial.

La hipertensión arterial aumenta la carga de trabajo del corazón y de las arterias. Si esto continúa durante mucho tiempo, se pueden dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones, lo que puede provocar ictus, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio o insuficiencia renal. La disminución de la presión arterial al nivel normal reduce el riesgo de desarrollar estas enfermedades.

Para qué se utiliza Rasitrio

Rasitrio se utiliza para tratar la hipertensión arterial en los pacientes adultos cuya presión arterial ya está controlada con aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida administrados al mismo tiempo como medicamentos por separado. Estos pacientes, por lo tanto, pueden beneficiarse de tomar un comprimido que contenga las tres sustancias.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rasisrio

No tome Rasisrio

- si es alérgico a aliskiren, a amlodipino, a otros medicamentos derivados de la dihidropiridina (conocidos como antagonistas de los canales del calcio), a hidroclorotiazida, a medicamentos derivados de las sulfonamidas (medicamentos utilizados para tratar infecciones del pecho o de la orina) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, no tome Rasisrio y pida consejo a su médico.
- si alguna vez ha experimentado los siguientes tipos de angioedema (dificultad al respirar o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua):
 - angioedema al tomar aliskiren,
 - angioedema hereditario,
 - angioedema de causa desconocida.
- si está embarazada de más de 3 meses. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar Rasisrio también al inicio de su embarazo - ver sección Embarazo).
- si tiene problemas graves de hígado.
- si tiene problemas graves de riñón.
- si no puede orinar (anuria).
- si el nivel de potasio de su sangre es demasiado bajo a pesar del tratamiento.
- si el nivel de sodio de su sangre es demasiado bajo.
- si el nivel de calcio de su sangre es demasiado alto.
- si tiene gota (cristales de ácido úrico en las articulaciones).
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
 - ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica),
 - itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos),
 - quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco).
- si tiene diabetes mellitus o insuficiencia renal y está siendo tratado con alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- si tiene la presión arterial muy baja.
- si sufre un shock, incluyendo shock cardiogénico.
- si tiene un estrechamiento de la válvula aorta del corazón (estenosis aórtica).
- si ha sufrido una insuficiencia cardiaca tras un ataque cardiaco agudo.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, no tome Rasisrio e informe a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Rasisrio:

- si tiene vómitos o diarrea o si está tomando un diurético (un medicamento para aumentar la cantidad de orina que produce).
- Si ya ha experimentado angioedema (dificultad al respirar, o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua). Si esto ocurre, deje de tomar Rasisrio y contacte con su médico.
- si tiene problemas cardiacos.
- si sigue una dieta baja en sal.
- si su flujo urinario ha disminuido notablemente durante 24 horas o más y/o si tiene problemas graves de riñón (p. ej. necesita diálisis), incluyendo si ha sufrido un trasplante de riñón o un estrechamiento o bloqueo de las arterias que suministran sangre al riñón.
- si tiene insuficiencia renal, su médico considerará cuidadosamente si Rasisrio es apropiado para usted y puede querer controlarlo cuidadosamente.
- si tiene problemas de hígado (función renal deteriorada).
- si tiene diabetes (nivel alto de azúcar en sangre).

- si tiene un alto nivel de colesterol o triglicéridos en sangre.
- si sufre una enfermedad llamada lupus eritematoso (también llamada «lupus» o «LES»).
- si sufre alergia o asma.
- si está tomando alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- si tiene 65 años de edad o más (ver sección Personas de edad avanzada (de 65 años de edad o más) a continuación).
- si presenta signos o síntomas tales como sed anormal, boca seca, debilidad generalizada, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, debilidad, presión arterial baja, reducción de la producción de orina, náuseas, vómitos, o latido del corazón anormalmente rápido que puede indicar un efecto excesivo de la hidroclorotiazida (contenida en Rasitrio).
- si experimenta reacciones cutáneas como erupción tras la exposición al sol.
- si experimenta una disminución de la visión o dolor en el ojo. Éstos pueden ser síntomas de un aumento de la presión ocular y pueden aparecer en cuestión de horas a semanas de la administración de Rasitrio. Si no se trata, esto puede producir un deterioro permanente de la visión.
- si tiene una estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones).
- si tiene una insuficiencia cardíaca congestiva grave (un tipo de enfermedad cardíaca en la que el corazón no puede bombear suficiente sangre a todo el cuerpo).

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Rasitrio al inicio del embarazo (3 primeros meses) y en ningún caso deberá utilizarse a partir del tercer mes de embarazo porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección Embarazo).

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Rasitrio en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad.

Personas de edad avanzada

Debe informar a su médico si tiene 65 años de edad o más porque puede ser más susceptible a efectos adversos relacionados con la presión sanguínea baja (ver sección 4 sobre posibles efectos adversos). Su médico considerará cuidadosamente si Rasitrio es adecuado para usted. Si tiene 75 años de edad o más, su médico puede decidir monitorizar su presión sanguínea con mayor frecuencia.

En la mayoría de pacientes de 65 años de edad o mayores la dosis de 300 mg de aliskiren no muestra ningún beneficio adicional en la reducción de la presión arterial en comparación con la dosis de 150 mg.

Uso de Rasitrio con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No tome Rasitrio e informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica).
- itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos).
- quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco).
- una de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión si tiene diabetes mellitus o insuficiencia renal:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.

Informe a su médico si está usando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos o sustancias que puedan aumentar la cantidad de potasio en sangre. Estos incluyen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina.
- medicamentos que pueden reducir la cantidad de potasio en sangre, tales como diuréticos (medicamentos para orinar), corticosteroides, laxantes, carbenoxolona, amphotericina o penicilina G.
- medicamentos para disminuir la presión arterial, incluyendo metildopa.
- medicamentos para aumentar la presión arterial tales como noradrenalina o adrenalina.
- medicamentos que pueden inducir «*torsades de pointes*» (latido irregular del corazón), tales como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para tratar los problemas del corazón) y algunos antipsicóticos.
- ketoconazol, un medicamento utilizado para tratar infecciones de hongos.
- verapamilo, un medicamento utilizado para disminuir la tensión arterial, corregir el ritmo cardiaco o tratar una angina de pecho.
- claritromicina, telitromicina, eritromicina, son antibióticos utilizados para tratar infecciones.
- amiodarona, un medicamento utilizado para tratar el ritmo cardiaco anormal.
- atorvastatina, un medicamento para tratar el colesterol alto.
- Furosemida o torasemida, unos medicamentos que pertenecen al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utilizan para aumentar la cantidad de orina y también se utilizan para tratar un cierto tipo de problemas cardiacos (insuficiencia cardiaca) o edema (hinchazón).
- medicamentos que pueden reducir la cantidad de sodio en sangre, tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos (carbamazepina).
- rifampicina, un medicamento utilizado para prevenir o tratar infecciones.
- hierba de San Juan (*hypericum perforatum*), una planta medicinal utilizada para elevar el estado de ánimo.
- analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2) (especialmente utilizados en pacientes mayores de 65 años de edad).
- diltiazem, un medicamento utilizado para tratar problemas de corazón.
- ritonavir, un medicamento utilizado para tratar infecciones virales.
- litio (un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de depresión).
- algunos laxantes.
- medicamentos para tratar la gota, tales como alopurinol.
- digoxina u otros glucósidos digitálicos (medicamentos utilizados para tratar problemas de corazón).
- vitamina D y sales de calcio.

- una de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- medicamentos para controlar el ritmo cardiaco.
- medicamentos para tratar la diabetes (medicamentos orales como la metformina o insulinas).
- medicamentos que pueden aumentar los niveles de azúcar en sangre, tales como betabloqueantes y diazóxido.
- esteroides.
- medicamentos citotóxicos (utilizados para tratar el cáncer), tales como metotrexato o ciclofosfamida.
- medicamentos para la artritis.
- medicamentos utilizados para tratar la inflamación y ulceración esofágica (p.ej. carbenoxolona).
- relajantes musculares (medicamentos para relajar los músculos que se utilizan durante las operaciones).
- amantadina (un medicamento utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson, también utilizado para tratar o prevenir ciertas enfermedades producidas por virus).
- medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratar diferentes trastornos tales como retortijones gastrointestinales, espasmos de la vejiga urinaria, asma, mareo causado por movimiento, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como ayuda en la anestesia).
- colestiramina, colestipol u otras resinas (sustancias utilizadas principalmente para tratar niveles altos de lípidos en sangre).
- alcohol, pastillas para dormir y anestésicos (medicamentos para los pacientes que van a ser sometidos a una operación y otros procesos).
- medios de contraste yodados (agentes utilizados en exploraciones por la imagen).

Su médico puede tener que cambiar su dosis o tomar otras precauciones si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- furosemida o torasemida, unos medicamentos que pertenecen al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utilizan para aumentar la cantidad de orina y también se utilizan para tratar un cierto tipo de problemas cardiacos (insuficiencia cardiaca) o edema (hinchazón).
- algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones, como ketoconazol, amfotericina o penicilina G.

Toma de Rasitrio con alimentos y bebidas

Debe tomar este medicamento con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar este medicamento junto con zumo de pomelo.

Debido a la hidroclorotiazida contenida en Rasitrio, si toma alcohol durante el tratamiento con este medicamento, puede tener un aumento de la sensación de mareo al levantarse, especialmente al levantarse desde una posición sentada.

Embarazo

No tome este medicamento si está embarazada (ver sección No tome Rasitrio). 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 Rasitrio antes de quedarse embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en lugar de Rasitrio. No se recomienda utilizar Rasitrio 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 Rasitrio 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 hacer que se sienta mareado y somnoliento. Si experimenta este síntoma, no conduzca o utilice herramientas o máquinas.

3. Cómo tomar Rasitrio

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico y no exceda la dosis recomendada. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis habitual de Rasitrio es un comprimido al día.

Forma de administración

Trague el comprimido entero con un poco de agua. Debe tomar este medicamento una vez al día con una comida ligera, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar este medicamento junto con zumo de pomelo.

Si toma más Rasitrio del que debe

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de Rasitrio, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que necesite asistencia médica.

Si olvidó tomar Rasitrio

Si olvidó tomar una dosis de este medicamento, tómela en cuanto lo recuerde y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si ya casi es hora de tomar la siguiente dosis, tome sólo el siguiente comprimido a la hora habitual. **No tome** una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

No deje de tomar este medicamento, incluso si se siente bien (a no ser que su médico se lo diga).

Las personas hipertensas a menudo no notan ningún síntoma de su problema. Muchos pueden sentirse bien. Es muy importante que tome este medicamento exactamente como le ha indicado su médico para obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de efectos adversos. Mantenga las visitas con su médico aunque se encuentre bien.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos notificados con Rasitrio son:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- mareo
- presión arterial baja
- hinchazón de manos, tobillos y pies (edema periférico).

Consulte con su médico inmediatamente si experimenta alguna de las siguientes situaciones al inicio de su tratamiento:

Al inicio del tratamiento con Rasitrio puede ocurrir desmayo y/o mareo relacionados con una presión arterial baja. Los pacientes de 65 años de edad o más son más susceptibles a efectos adversos relacionados con la presión sanguínea baja. En ensayos clínicos, la presión sanguínea baja se observó con más frecuencia en pacientes que tomaban Rasitrio frente a aquellos que tomaban solamente la doble combinación de aliskiren/amlodipino, aliskiren/hidroclorotiazida o amlodipino/hidroclorotiazida (ver sección 2).

Los siguientes efectos adversos, posiblemente graves, han sido notificados con medicamentos que contienen solo aliskiren, amlodipino o hidroclorotiazida.

Aliskiren

Algunos efectos adversos pueden ser graves (frecuencia no conocida):

Algunos pacientes han experimentado estos efectos adversos graves (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*). **Si nota alguno de los siguientes efectos adversos, informe a su médico enseguida:**

- Reacción alérgica grave con síntomas como erupción, picor, hinchazón de la cara o labios o lengua, dificultad al respirar, mareo.
- Náuseas, pérdida de apetito, orina de color oscuro o coloración amarilla de piel y ojos (signos de trastorno hepático).

Posibles efectos adversos:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- diarrea
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- niveles elevados de potasio en sangre.
- mareo.

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- erupción cutánea (esto también puede ser un signo de una reacción alérgica o angioedema – ver a continuación efectos adversos «Raros»)
- problemas de riñón que incluyen insuficiencia renal aguda (producción de orina seriamente disminuida)
- hinchazón de manos, tobillos o pies (edema periférico)
- reacciones cutáneas graves (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
- erupción con picor (urticaria)
- aumento de las enzimas hepáticas.

Raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

- reacción alérgica grave (reacción anafiláctica)
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- angioedema (cuyos síntomas pueden incluir dificultad al respirar o tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua, mareo)
- aumento de los niveles de creatinina en sangre
- enrojecimiento de la piel (eritema).

Amlodipino

En pacientes que toman solo amlodipino se ha notificado lo siguiente:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- somnolencia
- mareo
- dolor de cabeza (especialmente al inicio del tratamiento)
- sofocos
- dolor abdominal
- náuseas
- hinchazón de los tobillos
- hinchazón
- cansancio
- palpitaciones (sentir los latidos del corazón).

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- insomnio
- cambios de humor (incluyendo ansiedad)
- depresión
- temblor
- alteración del sentido del gusto
- pérdida de conciencia temporal, repentina
- sensibilidad cutánea disminuida
- cosquilleo o entumecimiento
- alteración de la visión (incluyendo visión doble)
- pitidos en los oídos
- presión arterial baja
- falta de aliento
- goteo nasal
- vómitos
- molestias de estómago después de comer
- cambio de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)
- boca seca
- pérdida de cabello
- manchas purpúreas en la piel
- decoloración de la piel
- sudoración excesiva
- picor; erupción
- erupción generalizada
- dolor de las articulaciones
- dolor muscular
- calambres musculares
- dolor de espalda
- problemas para orinar
- necesidad de orinar por la noche
- frecuente necesidad de orinar
- impotencia
- crecimiento de las mamas en hombres
- dolor de pecho
- debilidad
- dolor
- sensación de malestar
- aumento de peso
- disminución de peso.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- confusión.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- bajo nivel de glóbulos blancos y plaquetas
- reacción alérgica con síntomas como erupción, picor, ronchas, dificultad al respirar o tragar, mareo
- niveles altos de azúcar en sangre
- aumento de la rigidez muscular e incapacidad para estirar los músculos
- sensación de entumecimiento o cosquilleo con sensación de quemazón en los dedos de las manos y pies
- ataque cardiaco
- latido irregular del corazón
- inflamación de los vasos sanguíneos
- tos
- dolor fuerte en la parte superior del estómago
- inflamación de la mucosa gástrica
- sangrado, encías sensibles o inflamadas
- inflamación del hígado
- alteración del hígado que puede suceder junto con coloración amarilla de la piel y ojos, o coloración oscura de la orina
- resultados anormales de las pruebas de la función hepática
- angioedema (dificultad al respirar, o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua)
- reacción de la piel con enrojecimiento y descamación, ampollas en los labios, ojos o boca; piel seca, erupción, erupción con picor
- erupción cutánea con desprendimiento o descamación; erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre
- hinchazón principalmente de la cara y garganta
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol.

Hidroclorotiazida

En pacientes que toman solo hidroclorotiazida se han notificado los siguientes efectos adversos; sin embargo, la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- nivel bajo de potasio en sangre
- aumento de los lípidos en sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- nivel alto de ácido úrico en sangre
- nivel bajo de magnesio en sangre
- nivel bajo de sodio en sangre
- mareo, desmayo al ponerse de pie
- reducción del apetito
- náuseas y vómitos
- erupción con picor y otros tipos de erupción
- incapacidad para alcanzar o mantener una erección.

Raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

- nivel bajo de plaquetas en sangre (algunas veces con sangrado o moretón debajo de la piel)
- nivel alto de calcio en sangre
- nivel alto de azúcar en sangre
- empeoramiento del estado metabólico diabético
- estado de ánimo triste (depresión)
- alteraciones del sueño
- mareo
- dolor de cabeza
- hormigueo o entumecimiento
- trastorno de la visión
- latido del corazón irregular
- malestar abdominal
- estreñimiento
- diarrea
- alteraciones del hígado que puede presentarse junto con piel y ojos de color amarillo
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol
- azúcar en la orina.

Muy raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas*)

- fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca, mayor frecuencia de infecciones (nivel bajo o muy bajo de glóbulos blancos)
- piel pálida, cansancio, falta de aliento, orina oscura (anemia hemolítica)
- erupción, picor, urticaria, dificultad al respirar o tragar, mareo (reacciones de hipersensibilidad)
- confusión, cansancio, contracciones y espasmos musculares, respiración rápida (alcalosis hipoclorémica)
- dificultad al respirar con fiebre, tos, sibilancias, falta de aliento (distrés respiratorio, incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
- dolor severo en la parte superior del estómago (pancreatitis)
- erupción facial, dolor en las articulaciones, alteración muscular, fiebre (lupus eritematoso)
- inflamación de los vasos sanguíneos con síntomas tales como erupción, manchas rojo-purpúreas, fiebre (vasculitis)
- enfermedad grave de la piel que causa erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (necrolisis epidérmica tóxica).

Frecuencia no conocida (*la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles*)

- debilidad
- moretones e infecciones frecuentes (anemia aplásica)
- disminución de la visión o dolor en los ojos debido a una presión ocular alta (posibles signos de glaucoma agudo de ángulo cerrado)
- enfermedad grave de la piel que causa erupción, piel roja, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (eritema multiforme)
- espasmo muscular
- producción de orina gravemente disminuida (posibles signos de alteración renal o insuficiencia renal), debilidad (astenia)
- fiebre.

Si alguno de éstos le afecta gravemente, informe a su médico. Puede que tenga que dejar de tomar Rasitrio.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Rasitrio

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar los comprimidos de Rasitrio en el embalaje original para protegerlos 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 Rasitrio

- Cada comprimido recubierto con película de Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato), 5 mg de amlodipino (como besilato) y 25 mg de hidroclorotiazida. Los otros ingredientes son celulosa microcristalina, croscopolidona, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto de Rasitrio y contenido del envase

- Los comprimidos de Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película son ovalados, de color marrón naranja pálido, con la marca «OIO» en una cara y «NVR» en la otra.

Rasitrio está disponible en envases que contienen 14, 28, 56, 98 comprimidos en blisters calendario. También está disponible en envases múltiples con 98 comprimidos (2 envases de 49) en blisters calendario.

Rasitrio está disponible en envases que contienen 30 o 90 comprimidos en blisters.

Rasitrio está disponible en envases que contienen 56x1 comprimido en blíster unidosis perforado.

También está disponible en envases múltiples con 98x1 comprimido (2 envases de 49x1) en blíster unidosis perforado.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 011

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Rasitrio y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rasitrio
3. Cómo tomar Rasitrio
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rasitrio
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rasitrio y para qué se utiliza

Qué es Rasitrio

Rasitrio contiene tres sustancias activas, denominadas aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida. Todas estas sustancias ayudan a controlar la presión arterial alta (hipertensión arterial).

- Aliskiren es una sustancia que pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores directos de la renina. Estos medicamentos reducen la cantidad de angiotensina II que el organismo puede producir. La angiotensina II causa un estrechamiento de los vasos sanguíneos, lo que eleva la presión arterial. La reducción de los niveles de angiotensina II permite que los vasos sanguíneos se relajen, lo que disminuye la presión arterial.
- Amlodipino pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los canales del calcio que ayudan a controlar la presión arterial elevada. Amlodipino hace que los vasos sanguíneos se dilaten y relajen, lo que disminuye la presión arterial.
- La hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos llamados diuréticos tiazídicos. La hidroclorotiazida aumenta la eliminación de orina, lo cual también disminuye la presión arterial.

La hipertensión arterial aumenta la carga de trabajo del corazón y de las arterias. Si esto continúa durante mucho tiempo, se pueden dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones, lo que puede provocar ictus, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio o insuficiencia renal. La disminución de la presión arterial al nivel normal reduce el riesgo de desarrollar estas enfermedades.

Para qué se utiliza Rasitrio

Rasitrio se utiliza para tratar la hipertensión arterial en los pacientes adultos cuya presión arterial ya está controlada con aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida administrados al mismo tiempo como medicamentos por separado. Estos pacientes, por lo tanto, pueden beneficiarse de tomar un comprimido que contenga las tres sustancias.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rasisrio

No tome Rasisrio

- si es alérgico a aliskiren, a amlodipino, a otros medicamentos derivados de la dihidropiridina (conocidos como antagonistas de los canales del calcio), a hidroclorotiazida, a medicamentos derivados de las sulfonamidas (medicamentos utilizados para tratar infecciones del pecho o de la orina) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, no tome Rasisrio y pida consejo a su médico.
- si alguna vez ha experimentado los siguientes tipos de angioedema (dificultad al respirar o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua):
 - angioedema al tomar aliskiren,
 - angioedema hereditario,
 - angioedema de causa desconocida.
- si está embarazada de más de 3 meses. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar Rasisrio también al inicio de su embarazo - ver sección Embarazo).
- si tiene problemas graves de hígado.
- si tiene problemas graves de riñón.
- si no puede orinar (anuria).
- si el nivel de potasio de su sangre es demasiado bajo a pesar del tratamiento.
- si el nivel de sodio de su sangre es demasiado bajo.
- si el nivel de calcio de su sangre es demasiado alto.
- si tiene gota (cristales de ácido úrico en las articulaciones).
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
 - ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica),
 - itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos),
 - quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco).
- si tiene diabetes mellitus o insuficiencia renal y está siendo tratado con alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- si tiene la presión arterial muy baja.
- si sufre un shock, incluyendo shock cardiogénico.
- si tiene un estrechamiento de la válvula aorta del corazón (estenosis aórtica).
- si ha sufrido una insuficiencia cardiaca tras un ataque cardiaco agudo.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, no tome Rasisrio e informe a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Rasisrio:

- si tiene vómitos o diarrea o si está tomando un diurético (un medicamento para aumentar la cantidad de orina que produce).
- Si ya ha experimentado angioedema (dificultad al respirar, o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua). Si esto ocurre, deje de tomar Rasisrio y contacte con su médico.
- si tiene problemas cardiacos.
- si sigue una dieta baja en sal.
- si su flujo urinario ha disminuido notablemente durante 24 horas o más y/o si tiene problemas graves de riñón (p. ej. necesita diálisis), incluyendo si ha sufrido un trasplante de riñón o un estrechamiento o bloqueo de las arterias que suministran sangre al riñón.
- si tiene insuficiencia renal, su médico considerará cuidadosamente si Rasisrio es apropiado para usted y puede querer controlarlo cuidadosamente.
- si tiene problemas de hígado (función renal deteriorada).
- si tiene diabetes (nivel alto de azúcar en sangre).

- si tiene un alto nivel de colesterol o triglicéridos en sangre.
- si sufre una enfermedad llamada lupus eritematoso (también llamada «lupus» o «LES»).
- si sufre alergia o asma.
- si está tomando alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- si tiene 65 años de edad o más (ver sección Personas de edad avanzada (de 65 años de edad o más) a continuación).
- si presenta signos o síntomas tales como sed anormal, boca seca, debilidad generalizada, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, debilidad, presión arterial baja, reducción de la producción de orina, náuseas, vómitos, o latido del corazón anormalmente rápido que puede indicar un efecto excesivo de la hidroclorotiazida (contenida en Rasitrio).
- si experimenta reacciones cutáneas como erupción tras la exposición al sol.
- si experimenta una disminución de la visión o dolor en el ojo. Éstos pueden ser síntomas de un aumento de la presión ocular y pueden aparecer en cuestión de horas a semanas de la administración de Rasitrio. Si no se trata, esto puede producir un deterioro permanente de la visión.
- si tiene una estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones).
- si tiene una insuficiencia cardíaca congestiva grave (un tipo de enfermedad cardíaca en la que el corazón no puede bombear suficiente sangre a todo el cuerpo).

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Rasitrio al inicio del embarazo (3 primeros meses) y en ningún caso deberá utilizarse a partir del tercer mes de embarazo porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección Embarazo).

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Rasitrio en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad.

Personas de edad avanzada

Debe informar a su médico si tiene 65 años de edad o más porque puede ser más susceptible a efectos adversos relacionados con la presión sanguínea baja (ver sección 4 sobre posibles efectos adversos). Su médico considerará cuidadosamente si Rasitrio es adecuado para usted. Si tiene 75 años de edad o más, su médico puede decidir monitorizar su presión sanguínea con mayor frecuencia.

En la mayoría de pacientes de 65 años de edad o mayores la dosis de 300 mg de aliskiren no muestra ningún beneficio adicional en la reducción de la presión arterial en comparación con la dosis de 150 mg.

Uso de Rasitrio con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No tome Rasitrio e informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica).
- itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos).
- quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco).
- una de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión si tiene diabetes mellitus o insuficiencia renal:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.

Informe a su médico si está usando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos o sustancias que puedan aumentar la cantidad de potasio en sangre. Estos incluyen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina.
- medicamentos que pueden reducir la cantidad de potasio en sangre, tales como diuréticos (medicamentos para orinar), corticosteroides, laxantes, carbenoxolona, amphotericina o penicilina G.
- medicamentos para disminuir la presión arterial, incluyendo metildopa.
- medicamentos para aumentar la presión arterial tales como noradrenalina o adrenalina.
- medicamentos que pueden inducir «torsades de pointes» (latido irregular del corazón), tales como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para tratar los problemas del corazón) y algunos antipsicóticos.
- ketoconazol, un medicamento utilizado para tratar infecciones de hongos.
- verapamilo, un medicamento utilizado para disminuir la tensión arterial, corregir el ritmo cardiaco o tratar una angina de pecho.
- claritromicina, telitromicina, eritromicina, son antibióticos utilizados para tratar infecciones.
- amiodarona, un medicamento utilizado para tratar el ritmo cardiaco anormal.
- atorvastatina, un medicamento para tratar el colesterol alto.
- furosemida o torasemida, unos medicamentos que pertenecen al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utilizan para aumentar la cantidad de orina y también se utilizan para tratar un cierto tipo de problemas cardiacos (insuficiencia cardiaca) o edema (hinchazón).
- medicamentos que pueden reducir la cantidad de sodio en sangre, tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos (carbamazepina).
- rifampicina, un medicamento utilizado para prevenir o tratar infecciones.
- hierba de San Juan (*hypericum perforatum*), una planta medicinal utilizada para elevar el estado de ánimo.
- analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2) (especialmente utilizados en pacientes mayores de 65 años de edad).
- diltiazem, un medicamento utilizado para tratar problemas de corazón.
- ritonavir, un medicamento utilizado para tratar infecciones virales.
- litio (un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de depresión).
- algunos laxantes.
- medicamentos para tratar la gota, tales como alopurinol.
- digoxina u otros glucósidos digitálicos (medicamentos utilizados para tratar problemas de corazón).
- vitamina D y sales de calcio.

- una de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- medicamentos para controlar el ritmo cardiaco.
- medicamentos para tratar la diabetes (medicamentos orales como la metformina o insulinas).
- medicamentos que pueden aumentar los niveles de azúcar en sangre, tales como betabloqueantes y diazóxido.
- esteroides.
- medicamentos citotóxicos (utilizados para tratar el cáncer), tales como metotrexato o ciclofosfamida.
- medicamentos para la artritis.
- medicamentos utilizados para tratar la inflamación y ulceración esofágica (p.ej. carbenoxolona).
- relajantes musculares (medicamentos para relajar los músculos que se utilizan durante las operaciones).
- amantadina (un medicamento utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson, también utilizado para tratar o prevenir ciertas enfermedades producidas por virus).
- medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratar diferentes trastornos tales como retortijones gastrointestinales, espasmos de la vejiga urinaria, asma, mareo causado por movimiento, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como ayuda en la anestesia).
- colestiramina, colestipol u otras resinas (sustancias utilizadas principalmente para tratar niveles altos de lípidos en sangre).
- alcohol, pastillas para dormir y anestésicos (medicamentos para los pacientes que van a ser sometidos a una operación y otros procesos).
- medios de contraste yodados (agentes utilizados en exploraciones por la imagen).

Su médico puede tener que cambiar su dosis o tomar otras precauciones si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- furosemida o torasemida, unos medicamentos que pertenecen al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utilizan para aumentar la cantidad de orina y también se utilizan para tratar un cierto tipo de problemas cardiacos (insuficiencia cardiaca) o edema (hinchazón).
- algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones, como ketoconazol, amfotericina o penicilina G.

Toma de Rasitrio con alimentos y bebidas

Debe tomar este medicamento con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar este medicamento junto con zumo de pomelo.

Debido a la hidroclorotiazida contenida en Rasitrio, si toma alcohol durante el tratamiento con este medicamento, puede tener un aumento de la sensación de mareo al levantarse, especialmente al levantarse desde una posición sentada.

Embarazo

No tome este medicamento si está embarazada (ver sección No tome Rasitrio). 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 Rasitrio antes de quedarse embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en lugar de Rasitrio. No se recomienda utilizar Rasitrio 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 Rasitrio 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 hacer que se sienta mareado y somnoliento. Si experimenta este síntoma, no conduzca o utilice herramientas o máquinas.

3. Cómo tomar Rasitrio

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico y no exceda la dosis recomendada. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis habitual de Rasitrio es un comprimido al día.

Forma de administración

Trague el comprimido entero con un poco de agua. Debe tomar este medicamento una vez al día con una comida ligera, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar este medicamento junto con zumo de pomelo.

Si toma más Rasitrio del que debe

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de Rasitrio, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que necesite asistencia médica.

Si olvidó tomar Rasitrio

Si olvidó tomar una dosis de este medicamento, tómela en cuanto lo recuerde y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si ya casi es hora de tomar la siguiente dosis, tome sólo el siguiente comprimido a la hora habitual. **No tome** una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

No deje de tomar este medicamento, incluso si se siente bien (a no ser que su médico se lo diga).

Las personas hipertensas a menudo no notan ningún síntoma de su problema. Muchos pueden sentirse bien. Es muy importante que tome este medicamento exactamente como le ha indicado su médico para obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de efectos adversos. Mantenga las visitas con su médico aunque se encuentre bien.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos notificados con Rasitrio son:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- mareo
- presión arterial baja
- hinchazón de manos, tobillos y pies (edema periférico).

Consulte con su médico inmediatamente si experimenta alguna de las siguientes situaciones al inicio de su tratamiento:

Al inicio del tratamiento con Rasitrio puede ocurrir desmayo y/o mareo relacionados con una presión arterial baja. Los pacientes de 65 años de edad o más son más susceptibles a efectos adversos relacionados con la presión sanguínea baja. En ensayos clínicos, la presión sanguínea baja se observó con más frecuencia en pacientes que tomaban Rasitrio frente a aquellos que tomaban solamente la doble combinación de aliskiren/amlodipino, aliskiren/hidroclorotiazida o amlodipino/hidroclorotiazida (ver sección 2).

Los siguientes efectos adversos, posiblemente graves, han sido notificados con medicamentos que contienen solo aliskiren, amlodipino o hidroclorotiazida.

Aliskiren

Algunos efectos adversos pueden ser graves (frecuencia no conocida):

Algunos pacientes han experimentado estos efectos adversos graves (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*). **Si nota alguno de los siguientes efectos adversos, informe a su médico enseguida:**

- Reacción alérgica grave con síntomas como erupción, picor, hinchazón de la cara o labios o lengua, dificultad al respirar, mareo.
- Náuseas, pérdida de apetito, orina de color oscuro o coloración amarilla de piel y ojos (signos de trastorno hepático).

Posibles efectos adversos:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- diarrea
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- niveles elevados de potasio en sangre.
- mareo.

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- erupción cutánea (esto también puede ser un signo de una reacción alérgica o angioedema – ver a continuación efectos adversos «Raros»)
- problemas de riñón que incluyen insuficiencia renal aguda (producción de orina seriamente disminuida)
- hinchazón de manos, tobillos o pies (edema periférico)
- reacciones cutáneas graves (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
- erupción con picor (urticaria)
- aumento de las enzimas hepáticas.

Raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

- reacción alérgica grave (reacción anafiláctica)
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- angioedema (cuyos síntomas pueden incluir dificultad al respirar o tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua, mareo)
- aumento de los niveles de creatinina en sangre
- enrojecimiento de la piel (eritema).

Amlodipino

En pacientes que toman solo amlodipino se ha notificado lo siguiente:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- somnolencia
- mareo
- dolor de cabeza (especialmente al inicio del tratamiento)
- sofocos
- dolor abdominal
- náuseas
- hinchazón de los tobillos
- hinchazón
- cansancio
- palpitaciones (sentir los latidos del corazón).

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- insomnio
- cambios de humor (incluyendo ansiedad)
- depresión
- temblor
- alteración del sentido del gusto
- pérdida de conciencia temporal, repentina
- sensibilidad cutánea disminuida
- cosquilleo o entumecimiento
- alteración de la visión (incluyendo visión doble)
- pitidos en los oídos
- presión arterial baja
- falta de aliento
- goteo nasal
- vómitos
- molestias de estómago después de comer
- cambio de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)
- boca seca
- pérdida de cabello
- manchas purpúreas en la piel
- decoloración de la piel
- sudoración excesiva
- picor; erupción
- erupción generalizada
- dolor de las articulaciones
- dolor muscular
- calambres musculares
- dolor de espalda
- problemas para orinar
- necesidad de orinar por la noche
- frecuente necesidad de orinar
- impotencia
- crecimiento de las mamas en hombres
- dolor de pecho
- debilidad
- dolor
- sensación de malestar
- aumento de peso
- disminución de peso.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- confusión.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- bajo nivel de glóbulos blancos y plaquetas
- reacción alérgica con síntomas como erupción, picor, ronchas, dificultad al respirar o tragar, mareo
- niveles altos de azúcar en sangre
- aumento de la rigidez muscular e incapacidad para estirar los músculos
- sensación de entumecimiento o cosquilleo con sensación de quemazón en los dedos de las manos y pies
- ataque cardiaco
- latido irregular del corazón
- inflamación de los vasos sanguíneos
- tos
- dolor fuerte en la parte superior del estómago
- inflamación de la mucosa gástrica
- sangrado, encías sensibles o inflamadas
- inflamación del hígado
- alteración del hígado que puede suceder junto con coloración amarilla de la piel y ojos, o coloración oscura de la orina
- resultados anormales de las pruebas de la función hepática
- angioedema (dificultad al respirar, o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua)
- reacción de la piel con enrojecimiento y descamación, ampollas en los labios, ojos o boca; piel seca, erupción, erupción con picor
- erupción cutánea con desprendimiento o descamación; erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre
- hinchazón principalmente de la cara y garganta
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol.

Hidroclorotiazida

En pacientes que toman solo hidroclorotiazida se han notificado los siguientes efectos adversos; sin embargo, la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- nivel bajo de potasio en sangre
- aumento de los lípidos en sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- nivel alto de ácido úrico en sangre
- nivel bajo de magnesio en sangre
- nivel bajo de sodio en sangre
- mareo, desmayo al ponerse de pie
- reducción del apetito
- náuseas y vómitos
- erupción con picor y otros tipos de erupción
- incapacidad para alcanzar o mantener una erección.

Raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

- nivel bajo de plaquetas en sangre (algunas veces con sangrado o moretón debajo de la piel)
- nivel alto de calcio en sangre
- nivel alto de azúcar en sangre
- empeoramiento del estado metabólico diabético
- estado de ánimo triste (depresión)
- alteraciones del sueño
- mareo
- dolor de cabeza
- hormigueo o entumecimiento
- trastorno de la visión
- latido del corazón irregular
- malestar abdominal
- estreñimiento
- diarrea
- alteraciones del hígado que puede presentarse junto con piel y ojos de color amarillo
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol
- azúcar en la orina.

Muy raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas*)

- fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca, mayor frecuencia de infecciones (nivel bajo o muy bajo de glóbulos blancos)
- piel pálida, cansancio, falta de aliento, orina oscura (anemia hemolítica)
- erupción, picor, urticaria, dificultad al respirar o tragar, mareo (reacciones de hipersensibilidad)
- confusión, cansancio, contracciones y espasmos musculares, respiración rápida (alcalosis hipoclorémica)
- dificultad al respirar con fiebre, tos, sibilancias, falta de aliento (distrés respiratorio, incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
- dolor severo en la parte superior del estómago (pancreatitis)
- erupción facial, dolor en las articulaciones, alteración muscular, fiebre (lupus eritematoso)
- inflamación de los vasos sanguíneos con síntomas tales como erupción, manchas rojo-purpúreas, fiebre (vasculitis)
- enfermedad grave de la piel que causa erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (necrolisis epidérmica tóxica).

Frecuencia no conocida (*la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles*)

- debilidad
- moretones e infecciones frecuentes (anemia aplásica)
- disminución de la visión o dolor en los ojos debido a una presión ocular alta (posibles signos de glaucoma agudo de ángulo cerrado)
- enfermedad grave de la piel que causa erupción, piel roja, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (eritema multiforme)
- espasmo muscular
- producción de orina gravemente disminuida (posibles signos de alteración renal o insuficiencia renal), debilidad (astenia)
- fiebre.

Si alguno de éstos le afecta gravemente, informe a su médico. Puede que tenga que dejar de tomar Rasitrio.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Rasitrio

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar los comprimidos de Rasitrio en el embalaje original para protegerlos 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 no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rasitrio

- Cada comprimido recubierto con película de Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato), 10 mg de amlodipino (como besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Los otros ingredientes son celulosa microcristalina, croscopolona, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172).

Aspecto de Rasitrio y contenido del envase

- Los comprimidos de Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película son ovalados, de color rojo claro, con la marca «UIU» en una cara y «NVR» en la otra.

Rasitrio está disponible en envases que contienen 14, 28, 56, 98 comprimidos en blisters calendario. También está disponible en envases múltiples con 98 comprimidos (2 envases de 49) en blisters calendario.

Rasitrio está disponible en envases que contienen 30 o 90 comprimidos en blisters.

Rasitrio está disponible en envases que contienen 56x1 comprimido en blíster unidosis perforado.

También está disponible en envases múltiples con 98x1 comprimido (2 envases de 49x1) en blíster unidosis perforado.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 011

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Aliskiren/amlodipino/hidroclorotiazida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Rasitrio y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rasitrio
3. Cómo tomar Rasitrio
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rasitrio
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rasitrio y para qué se utiliza

Qué es Rasitrio

Rasitrio contiene tres sustancias activas, denominadas aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida. Todas estas sustancias ayudan a controlar la presión arterial alta (hipertensión arterial).

- Aliskiren es una sustancia que pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores directos de la renina. Estos medicamentos reducen la cantidad de angiotensina II que el organismo puede producir. La angiotensina II causa un estrechamiento de los vasos sanguíneos, lo que eleva la presión arterial. La reducción de los niveles de angiotensina II permite que los vasos sanguíneos se relajen, lo que disminuye la presión arterial.
- Amlodipino pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los canales del calcio que ayudan a controlar la presión arterial elevada. Amlodipino hace que los vasos sanguíneos se dilaten y relajen, lo que disminuye la presión arterial.
- La hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos llamados diuréticos tiazídicos. La hidroclorotiazida aumenta la eliminación de orina, lo cual también disminuye la presión arterial.

La hipertensión arterial aumenta la carga de trabajo del corazón y de las arterias. Si esto continúa durante mucho tiempo, se pueden dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones, lo que puede provocar ictus, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio o insuficiencia renal. La disminución de la presión arterial al nivel normal reduce el riesgo de desarrollar estas enfermedades.

Para qué se utiliza Rasitrio

Rasitrio se utiliza para tratar la hipertensión arterial en los pacientes adultos cuya presión arterial ya está controlada con aliskiren, amlodipino e hidroclorotiazida administrados al mismo tiempo como medicamentos por separado. Estos pacientes, por lo tanto, pueden beneficiarse de tomar un comprimido que contenga las tres sustancias.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rasisrio

No tome Rasisrio

- si es alérgico a aliskiren, a amlodipino, a otros medicamentos derivados de la dihidropiridina (conocidos como antagonistas de los canales del calcio), a hidroclorotiazida, a medicamentos derivados de las sulfonamidas (medicamentos utilizados para tratar infecciones del pecho o de la orina) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, no tome Rasisrio y pida consejo a su médico.
- si alguna vez ha experimentado los siguientes tipos de angioedema (dificultad al respirar o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua):
 - angioedema al tomar aliskiren,
 - angioedema hereditario,
 - angioedema de causa desconocida.
- si está embarazada de más de 3 meses. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar Rasisrio también al inicio de su embarazo - ver sección Embarazo).
- si tiene problemas graves de hígado.
- si tiene problemas graves de riñón.
- si no puede orinar (anuria).
- si el nivel de potasio de su sangre es demasiado bajo a pesar del tratamiento.
- si el nivel de sodio de su sangre es demasiado bajo.
- si el nivel de calcio de su sangre es demasiado alto.
- si tiene gota (cristales de ácido úrico en las articulaciones).
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
 - ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica),
 - itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos),
 - quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco).
- si tiene diabetes mellitus o insuficiencia renal y está siendo tratado con alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- si tiene la presión arterial muy baja.
- si sufre un shock, incluyendo shock cardiogénico.
- si tiene un estrechamiento de la válvula aorta del corazón (estenosis aórtica).
- si ha sufrido una insuficiencia cardiaca tras un ataque cardiaco agudo.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, no tome Rasisrio e informe a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Rasisrio:

- si tiene vómitos o diarrea o si está tomando un diurético (un medicamento para aumentar la cantidad de orina que produce).
- Si ya ha experimentado angioedema (dificultad al respirar, o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua). Si esto ocurre, deje de tomar Rasisrio y contacte con su médico.
- si tiene problemas cardiacos.
- si sigue una dieta baja en sal.
- si su flujo urinario ha disminuido notablemente durante 24 horas o más y/o si tiene problemas graves de riñón (p. ej. necesita diálisis), incluyendo si ha sufrido un trasplante de riñón o un estrechamiento o bloqueo de las arterias que suministran sangre al riñón.
- si tiene insuficiencia renal, su médico considerará cuidadosamente si Rasisrio es apropiado para usted y puede querer controlarlo cuidadosamente.
- si tiene problemas de hígado (función renal deteriorada).
- si tiene diabetes (nivel alto de azúcar en sangre).

- si tiene un alto nivel de colesterol o triglicéridos en sangre.
- si sufre una enfermedad llamada lupus eritematoso (también llamada «lupus» o «LES»).
- si sufre alergia o asma.
- si está tomando alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- si tiene 65 años de edad o más (ver sección Personas de edad avanzada (de 65 años de edad o más) a continuación).
- si presenta signos o síntomas tales como sed anormal, boca seca, debilidad generalizada, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, debilidad, presión arterial baja, reducción de la producción de orina, náuseas, vómitos, o latido del corazón anormalmente rápido que puede indicar un efecto excesivo de la hidroclorotiazida (contenida en Rasitrio).
- si experimenta reacciones cutáneas como erupción tras la exposición al sol.
- si experimenta una disminución de la visión o dolor en el ojo. Éstos pueden ser síntomas de un aumento de la presión ocular y pueden aparecer en cuestión de horas a semanas de la administración de Rasitrio. Si no se trata, esto puede producir un deterioro permanente de la visión.
- si tiene una estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones).
- si tiene una insuficiencia cardíaca congestiva grave (un tipo de enfermedad cardíaca en la que el corazón no puede bombear suficiente sangre a todo el cuerpo).

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Rasitrio al inicio del embarazo (3 primeros meses) y en ningún caso deberá utilizarse a partir del tercer mes de embarazo porque puede causar daños graves a su bebé (ver sección Embarazo).

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Rasitrio en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad.

Personas de edad avanzada

Debe informar a su médico si tiene 65 años de edad o más porque puede ser más susceptible a efectos adversos relacionados con la presión sanguínea baja (ver sección 4 sobre posibles efectos adversos). Su médico considerará cuidadosamente si Rasitrio es adecuado para usted. Si tiene 75 años de edad o más, su médico puede decidir monitorizar su presión sanguínea con mayor frecuencia.

En la mayoría de pacientes de 65 años de edad o mayores la dosis de 300 mg de aliskiren no muestra ningún beneficio adicional en la reducción de la presión arterial en comparación con la dosis de 150 mg.

Uso de Rasitrio con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No tome Rasitrio e informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica).
- itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos).
- quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco).
- una de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión si tiene diabetes mellitus o insuficiencia renal:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.

Informe a su médico si está usando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos o sustancias que puedan aumentar la cantidad de potasio en sangre. Estos incluyen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina.
- medicamentos que pueden reducir la cantidad de potasio en sangre, tales como diuréticos (medicamentos para orinar), corticosteroides, laxantes, carbenoxolona, amphotericina o penicilina G.
- medicamentos para disminuir la presión arterial, incluyendo metildopa.
- medicamentos para aumentar la presión arterial tales como noradrenalina o adrenalina.
- medicamentos que pueden inducir «torsades de pointes» (latido irregular del corazón), tales como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para tratar los problemas del corazón) y algunos antipsicóticos.
- ketoconazol, un medicamento utilizado para tratar infecciones de hongos.
- verapamilo, un medicamento utilizado para disminuir la tensión arterial, corregir el ritmo cardiaco o tratar una angina de pecho.
- claritromicina, telitromicina, eritromicina, son antibióticos utilizados para tratar infecciones.
- amiodarona, un medicamento utilizado para tratar el ritmo cardiaco anormal.
- atorvastatina, un medicamento para tratar el colesterol alto.
- furosemida o torasemida, unos medicamentos que pertenecen al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utilizan para aumentar la cantidad de orina y también se utilizan para tratar un cierto tipo de problemas cardiacos (insuficiencia cardiaca) o edema (hinchazón).
- medicamentos que pueden reducir la cantidad de sodio en sangre, tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos (carbamazepina).
- rifampicina, un medicamento utilizado para prevenir o tratar infecciones.
- hierba de San Juan (*hypericum perforatum*), una planta medicinal utilizada para elevar el estado de ánimo.
- analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2) (especialmente utilizados en pacientes mayores de 65 años de edad).
- diltiazem, un medicamento utilizado para tratar problemas de corazón.
- ritonavir, un medicamento utilizado para tratar infecciones virales.
- litio (un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de depresión).
- algunos laxantes.
- medicamentos para tratar la gota, tales como alopurinol.
- digoxina u otros glucósidos digitálicos (medicamentos utilizados para tratar problemas de corazón).
- vitamina D y sales de calcio.

- una de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión:
 - un “inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina” como enalapril, lisinopril, ramipril etc.
 - o
 - un “antagonista de los receptores de la angiotensina II” como valsartán, telmisartán, irbesartán etc.
- medicamentos para controlar el ritmo cardiaco.
- medicamentos para tratar la diabetes (medicamentos orales como la metformina o insulinas).
- medicamentos que pueden aumentar los niveles de azúcar en sangre, tales como betabloqueantes y diazóxido.
- esteroides.
- medicamentos citotóxicos (utilizados para tratar el cáncer), tales como metotrexato o ciclofosfamida.
- medicamentos para la artritis.
- medicamentos utilizados para tratar la inflamación y ulceración esofágica (p.ej. carbenoxolona).
- relajantes musculares (medicamentos para relajar los músculos que se utilizan durante las operaciones).
- amantadina (un medicamento utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson, también utilizado para tratar o prevenir ciertas enfermedades producidas por virus).
- medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratar diferentes trastornos tales como retortijones gastrointestinales, espasmos de la vejiga urinaria, asma, mareo causado por movimiento, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como ayuda en la anestesia).
- colestiramina, colestipol u otras resinas (sustancias utilizadas principalmente para tratar niveles altos de lípidos en sangre).
- alcohol, pastillas para dormir y anestésicos (medicamentos para los pacientes que van a ser sometidos a una operación y otros procesos).
- medios de contraste yodados (agentes utilizados en exploraciones por la imagen).

Su médico puede tener que cambiar su dosis o tomar otras precauciones si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- furosemida o torasemida, unos medicamentos que pertenecen al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utilizan para aumentar la cantidad de orina y también se utilizan para tratar un cierto tipo de problemas cardiacos (insuficiencia cardiaca) o edema (hinchazón).
- algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones, como ketoconazol, amfotericina o penicilina G.

Toma de Rasitrio con alimentos y bebidas

Debe tomar este medicamento con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar este medicamento junto con zumo de pomelo.

Debido a la hidroclorotiazida contenida en Rasitrio, si toma alcohol durante el tratamiento con este medicamento, puede tener un aumento de la sensación de mareo al levantarse, especialmente al levantarse desde una posición sentada.

Embarazo

No tome este medicamento si está embarazada (ver sección No tome Rasitrio). 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 Rasitrio antes de quedarse embarazada y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en lugar de Rasitrio. No se recomienda utilizar Rasitrio 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 Rasitrio 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 hacer que se sienta mareado y somnoliento. Si experimenta este síntoma, no conduzca o utilice herramientas o máquinas.

3. Cómo tomar Rasitrio

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico y no exceda la dosis recomendada. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis habitual de Rasitrio es un comprimido al día.

Forma de administración

Trague el comprimido entero con un poco de agua. Debe tomar este medicamento una vez al día con una comida ligera, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar este medicamento junto con zumo de pomelo.

Si toma más Rasitrio del que debe

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de Rasitrio, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que necesite asistencia médica.

Si olvidó tomar Rasitrio

Si olvidó tomar una dosis de este medicamento, tómela en cuanto lo recuerde y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si ya casi es hora de tomar la siguiente dosis, tome sólo el siguiente comprimido a la hora habitual. **No tome** una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

No deje de tomar este medicamento, incluso si se siente bien (a no ser que su médico se lo diga).

Las personas hipertensas a menudo no notan ningún síntoma de su problema. Muchos pueden sentirse bien. Es muy importante que tome este medicamento exactamente como le ha indicado su médico para obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de efectos adversos. Mantenga las visitas con su médico aunque se encuentre bien.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos notificados con Rasitrio son:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- mareo
- presión arterial baja
- hinchazón de manos, tobillos y pies (edema periférico).

Consulte con su médico inmediatamente si experimenta alguna de las siguientes situaciones al inicio de su tratamiento:

Al inicio del tratamiento con Rasitrio puede ocurrir desmayo y/o mareo relacionados con una presión arterial baja. Los pacientes de 65 años de edad o más son más susceptibles a efectos adversos relacionados con la presión sanguínea baja. En ensayos clínicos, la presión sanguínea baja se observó con más frecuencia en pacientes que tomaban Rasitrio frente a aquellos que tomaban solamente la doble combinación de aliskiren/amlodipino, aliskiren/hidroclorotiazida o amlodipino/hidroclorotiazida (ver sección 2).

Los siguientes efectos adversos, posiblemente graves, han sido notificados con medicamentos que contienen solo aliskiren, amlodipino o hidroclorotiazida.

Aliskiren

Algunos efectos adversos pueden ser graves (frecuencia no conocida):

Algunos pacientes han experimentado estos efectos adversos graves (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*). **Si nota alguno de los siguientes efectos adversos, informe a su médico enseguida:**

- Reacción alérgica grave con síntomas como erupción, picor, hinchazón de la cara o labios o lengua, dificultad al respirar, mareo.
- Náuseas, pérdida de apetito, orina de color oscuro o coloración amarilla de piel y ojos (signos de trastorno hepático).

Posibles efectos adversos:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- diarrea
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- niveles elevados de potasio en sangre.
- mareo.

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- erupción cutánea (esto también puede ser un signo de una reacción alérgica o angioedema – ver a continuación efectos adversos «Raros»)
- problemas de riñón que incluyen insuficiencia renal aguda (producción de orina seriamente disminuida)
- hinchazón de manos, tobillos o pies (edema periférico)
- reacciones cutáneas graves (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
- erupción con picor (urticaria)
- aumento de las enzimas hepáticas.

Raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

- reacción alérgica grave (reacción anafiláctica)
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- angioedema (cuyos síntomas pueden incluir dificultad al respirar o tragar, erupción, picor, urticaria o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua, mareo)
- aumento de los niveles de creatinina en sangre
- enrojecimiento de la piel (eritema).

Amlodipino

En pacientes que toman solo amlodipino se ha notificado lo siguiente:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- somnolencia
- mareo
- dolor de cabeza (especialmente al inicio del tratamiento)
- sofocos
- dolor abdominal
- náuseas
- hinchazón de los tobillos
- hinchazón
- cansancio
- palpitaciones (sentir los latidos del corazón).

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- insomnio
- cambios de humor (incluyendo ansiedad)
- depresión
- temblor
- alteración del sentido del gusto
- pérdida de conciencia temporal, repentina
- sensibilidad cutánea disminuida
- cosquilleo o entumecimiento
- alteración de la visión (incluyendo visión doble)
- pitidos en los oídos
- presión arterial baja
- falta de aliento
- goteo nasal
- vómitos
- molestias de estómago después de comer
- cambio de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)
- boca seca
- pérdida de cabello
- manchas purpúreas en la piel
- decoloración de la piel
- sudoración excesiva
- picor; erupción
- erupción generalizada
- dolor de las articulaciones
- dolor muscular
- calambres musculares
- dolor de espalda
- problemas para orinar
- necesidad de orinar por la noche
- frecuente necesidad de orinar
- impotencia
- crecimiento de las mamas en hombres
- dolor de pecho
- debilidad
- dolor
- sensación de malestar
- aumento de peso
- disminución de peso.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- confusión.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- bajo nivel de glóbulos blancos y plaquetas
- reacción alérgica con síntomas como erupción, picor, ronchas, dificultad al respirar o tragar, mareo
- niveles altos de azúcar en sangre
- aumento de la rigidez muscular e incapacidad para estirar los músculos
- sensación de entumecimiento o cosquilleo con sensación de quemazón en los dedos de las manos y pies
- ataque cardiaco
- latido irregular del corazón
- inflamación de los vasos sanguíneos
- tos
- dolor fuerte en la parte superior del estómago
- inflamación de la mucosa gástrica
- sangrado, encías sensibles o inflamadas
- inflamación del hígado
- alteración del hígado que puede suceder junto con coloración amarilla de la piel y ojos, o coloración oscura de la orina
- resultados anormales de las pruebas de la función hepática
- angioedema (dificultad al respirar, o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua)
- reacción de la piel con enrojecimiento y descamación, ampollas en los labios, ojos o boca; piel seca, erupción, erupción con picor
- erupción cutánea con desprendimiento o descamación; erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre
- hinchazón principalmente de la cara y garganta
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol.

Hidroclorotiazida

En pacientes que toman solo hidroclorotiazida se han notificado los siguientes efectos adversos; sin embargo, la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- nivel bajo de potasio en sangre
- aumento de los lípidos en sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- nivel alto de ácido úrico en sangre
- nivel bajo de magnesio en sangre
- nivel bajo de sodio en sangre
- mareo, desmayo al ponerse de pie
- reducción del apetito
- náuseas y vómitos
- erupción con picor y otros tipos de erupción
- incapacidad para alcanzar o mantener una erección.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- nivel bajo de plaquetas en sangre (algunas veces con sangrado o moretón debajo de la piel)
- nivel alto de calcio en sangre
- nivel alto de azúcar en sangre
- empeoramiento del estado metabólico diabético
- estado de ánimo triste (depresión)
- alteraciones del sueño
- mareo
- dolor de cabeza
- hormigueo o entumecimiento
- trastorno de la visión
- latido del corazón irregular
- malestar abdominal
- estreñimiento
- diarrea
- alteraciones del hígado que puede presentarse junto con piel y ojos de color amarillo
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol
- azúcar en la orina.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca, mayor frecuencia de infecciones (nivel bajo o muy bajo de glóbulos blancos)
- piel pálida, cansancio, falta de aliento, orina oscura (anemia hemolítica)
- erupción, picor, urticaria, dificultad al respirar o tragar, mareo (reacciones de hipersensibilidad)
- confusión, cansancio, contracciones y espasmos musculares, respiración rápida (alcalosis hipoclorémica)
- dificultad al respirar con fiebre, tos, sibilancias, falta de aliento (distrés respiratorio, incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
- dolor severo en la parte superior del estómago (pancreatitis)
- erupción facial, dolor en las articulaciones, alteración muscular, fiebre (lupus eritematoso)
- inflamación de los vasos sanguíneos con síntomas tales como erupción, manchas rojo-purpúreas, fiebre (vasculitis)
- enfermedad grave de la piel que causa erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (necrolisis epidérmica tóxica).

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- debilidad
- moretones e infecciones frecuentes (anemia aplásica)
- disminución de la visión o dolor en los ojos debido a una presión ocular alta (posibles signos de glaucoma agudo de ángulo cerrado)
- enfermedad grave de la piel que causa erupción, piel roja, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (eritema multiforme)
- espasmo muscular
- producción de orina gravemente disminuida (posibles signos de alteración renal o insuficiencia renal), debilidad (astenia)
- fiebre.

Si alguno de éstos le afecta gravemente, informe a su médico. Puede que tenga que dejar de tomar Rasitrio.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Rasitrio

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar los comprimidos de Rasitrio en el embalaje original para protegerlos 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 Rasitrio

- Cada comprimido recubierto con película de Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg contiene 300 mg de aliskiren (como hemifumarato), 10 mg de amlodipino (como besilato) y 25 mg de hidroclorotiazida. Los otros ingredientes son celulosa microcristalina, croscopolidona, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto de Rasitrio y contenido del envase

- Los comprimidos de Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película son ovalados, de color marrón, con la marca «VIV» en una cara y «NVR» en la otra.

Rasitrio está disponible en envases que contienen 14, 28, 56, 98 comprimidos en blisters calendario. También está disponible en envases múltiples con 98 comprimidos (2 envases de 49) en blisters calendario.

Rasitrio está disponible en envases que contienen 30 o 90 comprimidos en blisters.

Rasitrio está disponible en envases que contienen 56x1 comprimido en blíster unidosis perforado.

También está disponible en envases múltiples con 98x1 comprimido (2 envases de 49x1) en blíster unidosis perforado.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 011

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada