

**ANEXO I**

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 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) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: Cada comprimido contiene 25 mg de lactosa monohidrato y 24,5 mg de almidón de trigo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, ovalado, biconvexo, de color blanco, marcado con “LCI” en una cara y “NVR” en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

Rasilez HCT está indicado en pacientes en los cuales la presión arterial no está adecuadamente controlada con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia.

Rasilez HCT está indicado como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con aliskiren e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, con el mismo nivel de dosis que en la combinación.

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

La dosis recomendada de Rasilez HCT es un comprimido al día. Rasilez HCT debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Junto con Rasilez HCT no se debe tomar zumo de pomelo.

El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas.

#### Posología en pacientes no controlados adecuadamente con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia

Antes de cambiar a la combinación fija puede ser recomendable ajustar la dosis individual de cada uno de los dos componentes. Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

Rasilez HCT 150 mg /12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con sólo 150 mg de aliskiren o 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Si la presión arterial permanece sin controlar tras 2-4 semanas de tratamiento, la dosis puede ajustarse hasta un máximo de 300 mg/25 mg de Rasilez HCT al día. La dosis puede individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

#### Posología en la terapia de sustitución

Por comodidad, los pacientes que reciben aliskiren e hidroclorotiazida en comprimidos por separado pueden cambiarse a un comprimido con la combinación fija de Rasilez HCT que contenga las mismas dosis de los componentes.

#### Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, Rasilez HCT está contraindicado para uso en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG)  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ver secciones 4.3 y 5.2).

#### Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. No se requiere un ajuste de la dosis de inicio en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, Rasilez HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes de edad avanzada

#### Pacientes pediátricos

Rasilez HCT no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1), o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo, lactancia (ver sección 4.6).
- Insuficiencia renal grave (TFG  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.
- 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).

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

#### Insuficiencia cardiaca

Aliskiren debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA)). Rasilez HCT debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca debido a la escasez de datos sobre eficacia clínica y seguridad.

#### Angioedema

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) en pacientes tratados con aliskiren.

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

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

Si aparece angioedema, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con Rasilez HCT e instaurar una monitorización y tratamiento adecuados hasta obtener la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. 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.

#### Depleción del volumen intravascular

En algunos pacientes con depleción de volumen y/o sodio puede aparecer una hipotensión sintomática como resultado de una terapia enérgica con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estas condiciones deben ser corregidas antes de la administración de Rasilez HCT.

#### Desequilibrio electrolítico

Como para cualquier paciente que reciba una terapia con diuréticos, deben realizarse determinaciones periódicas de los electrolitos séricos a intervalos apropiados. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden ocasionar un desequilibrio de líquidos o electrolitos (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos que alertan un desequilibrio de líquidos o electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas o vómitos (ver sección 4.8).

Aunque con el uso de diuréticos tiazídicos puede desarrollarse una hipopotasemia, el tratamiento concomitante con aliskiren puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. 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, debido al componente aliskiren de Rasilez HCT, puede aparecer hiperpotasemia. Aunque no se ha documentado para Rasilez HCT la significancia clínica de la hiperpotasemia, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal y/o insuficiencia cardiaca, y diabetes mellitus. Se recomienda una monitorización adecuada del potasio sérico en pacientes de riesgo. Se requiere precaución cuando se administren concomitantemente con Rasilez HCT diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio (ver secciones 4.5 y 4.8).

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

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. 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.

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo cual puede ocasionar una hipomagnesemia (ver también sección 4.5).

### Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando Rasilez HCT se utiliza en pacientes con deterioro de la función renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. No hay experiencia respecto a la administración de Rasilez HCT en pacientes que han sido recientemente sometidos a un trasplante renal. No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal en los que la TFG es  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pero  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), Rasilez HCT debe administrarse con precaución.

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, debe tenerse precaución cuando se administra aliskiren en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática o renal. 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.

### Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con función hepática deteriorada o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de los líquidos o del balance electrolítico pueden desencadenar un coma hepático.

No hay experiencia clínica con Rasilez HCT en pacientes con insuficiencia hepática.

### Inhibidores moderados de la gpP

La administración concomitante de 300 mg de aliskiren con 200 mg de ketoconazol o 240 mg de verapamilo dio lugar a un aumento del 76% o 97%, respectivamente, de la AUC de aliskiren. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con inhibidores moderados de la gpP tales como ketoconazol o verapamilo (ver sección 4.5).

### Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

### Estenosis de la arteria renal e hipertensión renovascular

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

### Efectos metabólicos y endocrinos

La terapia con tiazidas puede perjudicar la tolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. Durante la terapia con tiazidas puede aparecer una diabetes mellitus latente. Hasta la fecha, no se dispone de datos de ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar la seguridad de Rasilez HCT en pacientes diabéticos.

Aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos se han asociado con la terapia con diuréticos tiazídicos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

## General

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

Como cualquier otro agente antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, si bien son más probables en pacientes con antecedentes de este tipo. Con el uso de diuréticos tiazídicos se ha notificado exarcepción o activación del lupus eritematoso sistémico.

## Excipientes

Rasilez HCT contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Rasilez HCT contiene almidón de trigo. Es adecuado para personas con enfermedad celíaca. Los pacientes con alergia al trigo (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.

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

*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, laxantes, amfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, corticosteroides, ACTH, y derivados del ácido salicílico). En cambio, en base a la experiencia de uso con otros medicamentos que inhiben el sistema renina-angiotensina (RAS), el uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (p. ej. heparina sódica) puede provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. En pacientes de riesgo se recomienda una adecuada monitorización del potasio sérico (ver secciones 4.4 y 4.8).

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

*Otros agentes antihipertensivos:* El efecto antihipertensivo de Rasilez HCT puede aumentar con el uso concomitante de otros agentes antihipertensivos.

## Información adicional sobre las interacciones de aliskiren

No se conocen interacciones clínicamente relevantes de aliskiren con medicamentos utilizados frecuentemente en el tratamiento de la hipertensión o la diabetes.

En ensayos clínicos de farmacocinética con aliskiren se han estudiado los siguientes compuestos: acenocumarol, atenolol, celecoxib fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, isosorbida-5-mononitrato, irbesartán, digoxina, ramipril, valsartán, metformina, amlodipino, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. No se han identificado interacciones clínicamente relevantes. Como resultado, no es necesario un ajuste de dosis de aliskiren o de estos medicamentos administrados concomitantemente.

*Interacciones con la glicoproteína P:* 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 potentes de la gpP:* Un ensayo de interacción de fármacos a dosis única en voluntarios sanos, mostró que ciclosporina (200 y 600 mg) aumenta la  $C_{\max}$  de 75 mg de aliskiren 2,5 veces, aproximadamente, y la 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).

*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, de la 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).

*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%.

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

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

*Furosemida:* Cuando aliskiren se administró concomitantemente con furosemida, se redujo el AUC y la  $C_{\max}$  de furosemida en un 28% y un 49%, respectivamente. Por ello se recomienda que se monitoricen los efectos de furosemida cuando se inicia o se modifica el tratamiento para evitar la posible utilización subóptima en casos de hipervolemia.

*Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):* Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren administrado concomitantemente con AINEs puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por ello, se requiere precaución al combinar aliskiren con AINEs, especialmente en pacientes de edad avanzada.

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

*Interacción con alimentos:* Se ha demostrado que las comidas con un alto contenido en grasa reducen la absorción de aliskiren de forma significativa.

### Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida

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

*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.

*Alcohol*: Puede producirse una potenciación de la hipotensión ortostática.

*Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulinas)*: Puede ser necesario un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético (ver sección 4.4).

*Colestiramina y resinas de colestipol*: La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico

*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).

*AINEs*: La administración de un AINE puede reducir en algunos pacientes los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos.

*Aminas presoras (p. ej. noradrenalina)*: El efecto de las aminas presoras puede disminuir.

*Medicamentos antigotosos*: Puede ser necesario un ajuste de dosis de la medicación uricosúrica ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

*Sales de calcio*: Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en suero debido a una excreción reducida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio o medicamentos ahorradores de calcio (p. ej. tratamiento con vitamina D), deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y como corresponda se ajustarán las dosis de calcio.

*Derivados del curare (p. ej. tubocurarina)*: La hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes.

*Otras interacciones*: Las tiazidas pueden potenciar el efecto hiperglucémico de beta-bloqueantes y diazóxido. Los agentes anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperiden) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas al reducir la motilidad gastrointestinal y la velocidad del vaciado gástrico. Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por amantadita. Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

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

### Embarazo

No existen datos sobre la utilización de aliskiren en mujeres embarazadas. Aliskiren no fue teratogénico en ratas o conejos (ver sección 5.3). Otras sustancias que actúan directamente sobre el SRA se han asociado con graves malformaciones fetales y letalidad neonatal cuando se han utilizado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Una exposición prolongada a las tiazidas durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen de plasma materno así como el flujo sanguíneo uteroplacentario, lo cual puede originar una isquemia feto-placentaria y retrasos en el crecimiento. Además, en neonatos se han notificado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia tras la exposición a corto plazo.

No se han realizado ensayos clínicos específicos con esta asociación, por ello Rasilez HCT no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo o en mujeres que planeen quedarse embarazadas y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3). Con antelación a la planificación de un embarazo, debe efectuarse un cambio a un tratamiento alternativo adecuado. Si se detecta un embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse la administración de Rasilez HCT lo antes posible.

#### Lactancia

Rasilez HCT está contraindicado durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3). Se desconoce si aliskiren se excreta en la leche materna. Aliskiren se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia. Las tiazidas aparecen en la leche materna y pueden inhibir el periodo de lactancia. Pueden producir efectos biológicos adversos que incluyen hipopotasemia, hemólisis (defecto en la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)) e hipersensibilidad debida a las propiedades de las sulfonamidas.

#### **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. Es improbable que Rasilez HCT afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareos o fatiga asociados al tratamiento con antihipertensivos.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Combinación de aliskiren/hidroclorotiazida

La seguridad de Rasilez HCT se ha evaluado en 9 ensayos clínicos con más de 3.900 pacientes, que incluyeron más de 700 tratados durante más de 6 meses, y 190 durante más de 1 año. La incidencia de reacciones adversas no se asoció con el sexo, edad, índice de masa corporal, raza u origen étnico. El tratamiento con Rasilez HCT a dosis de hasta 300 mg/25 mg tuvo una incidencia global de reacciones adversas similar a placebo. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la discontinuación del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define 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.

<b>Trastornos gastrointestinales</b>
--------------------------------------

Frecuentes:	Diarrea
-------------	---------

*Diarrea:* La diarrea es una reacción adversa de aliskiren relacionada con la dosis. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de diarrea en los pacientes tratados con Rasilez HCT fue un 1,3% en comparación a un 1,4% para los pacientes tratados con aliskiren o un 1,9% para los tratados con hidroclorotiazida.

*Niveles séricos de potasio:* En un amplio ensayo clínico controlado con placebo muchos pacientes experimentaron un efecto aproximado al equilibrio entre los efectos opuestos de aliskiren (150 mg o 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) sobre el potasio sérico. En otros pacientes, pudo prevalecer un efecto o el otro. En pacientes a riesgo debe realizarse determinaciones periódicas del potasio sérico a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico (ver secciones 4.4 y 4.5).

##### Información adicional sobre los componentes individuales

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

### Aliskiren

El tratamiento con aliskiren a dosis de hasta 300 mg día lugar a una incidencia global de reacciones adversas similar a la de placebo. Las reacciones adversas fueron en general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

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.

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Poco frecuentes:	Hiperpotasemia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Diarrea
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes:	Erupción
Raras:	Angioedema
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, deterioro de la función renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Poco frecuentes:	Edema periférico
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Raras:	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito
Raras:	Aumento de la creatinina en sangre

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

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 SRA (inhibidores de la ECA y ARA II).

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

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

*Niveles séricos de potasio:* En pacientes con hipertensión esencial tratados con aliskiren en monoterapia, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron pequeños y poco frecuentes (0,9% comparado con 0,6% en el grupo placebo). Sin embargo, en un ensayo clínico en que aliskiren se usó en combinación con un IECA en pacientes diabéticos, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron frecuentes (5,5%). Por tanto, como con cualquier agente que actúe sobre el SRA, se recomienda el control rutinario de los electrolitos y de la función renal en los pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal o insuficiencia cardíaca.

En la experiencia post-comercialización, se ha notificado disfunción renal y casos de insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ver sección 4.4). También ha habido notificaciones de edema periférico y aumento de la creatinina en sangre.

### Hidroclorotiazida

Las reacciones adversas (independientemente de su relación con el medicamento) notificadas con la administración de hidroclorotiazida en monoterapia incluyen:

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuencia no conocida:	Anemia aplásica, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuencia no conocida:	Depresión, alteraciones del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuencia no conocida:	Inquietud, aturdimiento, vértigo, parestesia, mareos
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuencia no conocida:	Visión borrosa pasajera, xantopsia
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuencia no conocida:	Arritmias cardíacas
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuencia no conocida:	Hipotensión postural
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuencia no conocida:	Distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuencia no conocida:	Pancreatitis, anorexia, diarrea, estreñimiento, irritación gástrica, sialadenitis, pérdida de apetito
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuencia no conocida:	Ictericia (ictericia colestática intrahepática)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuencia no conocida:	Reacciones anafilácticas, necrosis epidérmica tóxica, anguitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea), reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, reacciones de fotosensibilidad, erupción, urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuencia no conocida:	Debilidad, espasmos musculares
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuencia no conocida:	Nefritis intersticial, disfunción renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuencia no conocida:	Fiebre
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuencia no conocida:	Desequilibrio electrolítico, incluyendo hipopotasemia e hiponatremia (ver sección 4.4), hiperuricemia, glucosuria, hiperglucemia, aumentos del colesterol y triglicéridos

## 4.9 Sobredosis

No se dispone de información sobre el tratamiento de una sobredosis con Rasilez HCT. La manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de un inhibidor de la renina (aliskiren) con diuréticos (hidroclorotiazida), código ATC C09XA52

Rasilez HCT combina dos compuestos antihipertensivos para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial. Aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias con un mecanismo de acción complementario proporciona un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes por separado.

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

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 (12 meses) y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal y origen étnico.

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. 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 6 meses de duración en 599 pacientes con hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía, en el que todos recibían losartán 100 mg y terapia antihipertensiva optimizada de base, la adición de 300 mg de aliskiren redujo en un 20% frente a placebo del cociente albúmina/creatinina en orina (UACR), p. ej. de 58 mg/mmol a 46 mg/mmol. La proporción de pacientes que presentaron una reducción de la UACR de al menos un 50% desde el valor basal al *endpoint* fue un 24,7% y 12,5% para aliskiren y placebo, respectivamente. En ausencia de un efecto sobre la presión arterial, no se ha establecido la relevancia clínica de una reducción en la UACR. Aliskiren no afectó a las concentraciones séricas de creatinina pero estuvo asociado a un aumento de la frecuencia (4,2% frente 1,9% para placebo) de las concentraciones séricas de potasio ( $\geq 6,0$  mmol/l), si bien esto no fue estadísticamente significativo.

En un ensayo clínico de 3 meses de duración en 302 pacientes con insuficiencia cardiaca leve estable, en el que todos recibían una terapia estándar para la insuficiencia cardiaca estable, la adición de 150 mg de aliskiren fue bien tolerada. Los niveles de péptido natriurético tipo B (BNP) disminuyeron en un 25% en el brazo con aliskiren en comparación con placebo. Sin embargo, se desconoce la significancia clínica de esta reducción.

Se dispone de estudios de tratamientos de combinación de aliskiren añadido al diurético hidroclorotiazida, el IECA ramipril, el bloqueante de canales de calcio amlodipino, el antagonista de los receptores de angiotensina valsartán y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron eficaces y bien toleradas.

#### 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  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , compitiendo por el lugar del  $\text{Cl}^-$ , 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.

#### Aliskiren/hidroclorotiazida

Más de 3.900 pacientes hipertensos recibieron Rasilez HCT una vez al día en ensayos clínicos.

En pacientes hipertensos, la administración de Rasilez HCT una vez al día proporcionó reducciones dependientes de la dosis en la presión sistólica y diastólica, que se mantuvieron durante las 24 horas del intervalo de dosificación. El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal u origen étnico. El efecto antihipertensivo de una dosis única de la combinación se mantuvo durante 24 horas. Tras la retirada del tratamiento con aliskiren (aliskiren con o sin hidroclorotiazida añadida), el retorno de la presión arterial al valor basal fue gradual (3-4 semanas) sin evidencias de efecto rebote.

Rasilez HCT se estudió en un ensayo controlado con placebo que incluyó 2.762 pacientes hipertensos con una presión diastólica  $\geq 95$  mmHg y  $< 110$  mmHg (valor basal medio de la presión arterial de 153,6/99,2 mmHg). En este estudio, Rasilez HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones dosis dependientes de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 17,6/11,9 mmHg a 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, en comparación a 7,5/6,9 mmHg con placebo. Las mayores reducciones de la presión arterial con estas dosis de combinación fueron también significativamente mayores que las respectivas dosis de aliskiren e hidroclorotiazida administradas por separado. La combinación de aliskiren e hidroclorotiazida neutralizó el aumento reactivo de ARP causado por hidroclorotiazida.

Cuando se administró en pacientes hipertensos con presión arterial marcadamente elevada (presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 100$  mmHg), Rasilez HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg administrado sin haber sido titulado a partir de la monoterapia mostró unas tasas de control de la presión arterial diastólica/sistólica significativamente mayores ( $< 140/90$  mmHg) al compararlas con las de las respectivas monoterapias. En esta población, Rasilez HCT a dosis de 150 mg/12,5 mg hasta 300 mg/25 mg proporcionó una reducción de la presión sistólica/diastólica dosis dependiente de 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg, las cuales fueron significativamente superiores que las respectivas monoterapias. La seguridad de la terapia de combinación fue similar a la de las respectivas monoterapias a pesar de la gravedad de la hipertensión o la presencia o ausencia de riesgo cardiovascular. La hipotensión y las reacciones adversas relacionadas fueron poco frecuentes con el tratamiento de combinación, sin aumento de la incidencia en pacientes de edad avanzada.

En un estudio en 880 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada a un tratamiento con 300 mg de aliskiren, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 15,8/11,0 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 300 mg de aliskiren. En un estudio con 722 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 16,78/10,7 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 25 mg de hidroclorotiazida.

En otro ensayo clínico, la eficacia y seguridad de Rasilez HCT fue también evaluada en 489 pacientes hipertensos obesos que no respondieron al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida (valor basal de la presión sistólica/diastólica de 149,4/96,8 mmHg). En esta población difícil de tratar, Rasilez HCT proporcionó a una reducción de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 15,8/11,9 mmHg en comparación con 15,4/11,3 mmHg para irbesartán/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg para amlodipino/hidroclorotiazida y 8,6/7,9 mmHg para la monoterapia con hidroclorotiazida, con similar perfil de seguridad que la monoterapia con hidroclorotiazida.

En un estudio en 183 pacientes randomizados con hipertensión grave (presión arterial diastólica media en posición sentada  $\geq 105$  y  $< 120$  mmHg), el régimen de tratamiento con aliskiren con la adición opcional de 25 mg de hidroclorotiazida mostró ser seguro y eficaz en la reducción de la presión arterial.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### 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%. Tras la administración de una dosis única diaria, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5-7 días; dichas concentraciones son aproximadamente el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

#### Distribución

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

### Metabolismo y eliminación

La semivida de eliminación es de aproximadamente 40 horas (rango 34-41 horas). Aliskiren se elimina principalmente inalterado con las heces (recuperación de la dosis radioactiva oral = 91%). 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 ligeramente 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. No se han identificado los mecanismos responsables de la desviación de la proporcionalidad de dosis. Un posible mecanismo es la saturación de los transportadores en el lugar de la absorción o en la vía del aclaramiento hepatobiliar.

### Hidroclorotiazida

#### Absorción

La absorción de hidroclorotiazida, tras una dosis oral, es rápida ( $T_{max}$  en unas 2 h), con unas características de absorción similares para las formulaciones en suspensión y comprimidos. La biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida tras la administración oral es del 60-80%. Se ha observado que la administración concomitante con comida puede tanto aumentar como disminuir la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. La magnitud de estos efectos es pequeña y tiene poca importancia clínica.

#### 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.

### Metabolismo y eliminación

Tras la administración oral, > 95% de la dosis absorbida excretada en la orina en forma inalterada. La distribución y la cinética de eliminación han sido generalmente descritas mediante una función biexponencial, con una vida media terminal de 6-15 h.

### Linealidad

El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. La cinética de la hidroclorotiazida no se modifica por la administración repetida y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día.

### Aliskiren/hidroclorotiazida

Tras la administración por vía oral de los comprimidos de Rasilez HCT, las concentraciones plasmáticas medias se alcanzan en 1 hora para aliskiren y en 2,5 horas para hidroclorotiazida.

La velocidad y extensión de la absorción de Rasilez HCT son equivalentes a la biodisponibilidad de aliskiren e hidroclorotiazida cuando se administran como monoterapias individuales. Para Rasilez HCT se observó un efecto con los alimentos similar al observado con las monoterapias individuales.

### Características en pacientes

Rasilez HCT ha mostrado ser efectivo como tratamiento antihipertensivo eficaz que se administra una vez al día en pacientes adultos, independientemente del sexo, edad, índice de masa corporal y origen étnico.

La farmacocinética de aliskiren e hidroclorotiazida no está significativamente afectada en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada. En consecuencia, no se requiere un ajuste de la dosis inicial de Rasilez HCT en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se dispone de datos en

pacientes con insuficiencia hepática grave tratados con Rasilez HCT. Sin embargo, debido al componente hidroclorotiazida, Rasilez HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (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). No se dispone de datos de Rasilez HCT en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sin embargo, 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. Por ello, Rasilez HCT esta contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGF < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

No es necesario un ajuste de la dosis inicial de Rasilez HCT en pacientes de edad avanzada.

No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

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

Los estudios farmacológicos de seguridad con aliskiren 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. No se detectó potencial carcinogénico de aliskiren en un estudio de 2 años en ratas ni en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos. 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. Aliskiren estuvo desprovisto de cualquier potencial mutagénico, toxicidad embriofetal o teratogenicidad. La fertilidad, desarrollo prenatal y desarrollo postnatal no estuvieron afectados en ratas.

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

Los hallazgos observados en los estudios de toxicidad de 2 y 13 semanas fueron consistentes con los observados previamente con las respectivas monoterapias de aliskiren e hidroclorotiazida. No se observaron hallazgos nuevos o inesperados con relevancia para la administración en humanos. Durante los estudios de toxicidad de 13 semanas en ratas se observó un aumento de la vacuolización celular de la zona glomerulosa de la glándula adrenal. Este hallazgo se observó en animales tratados con hidroclorotiazida pero no en los que recibieron solamente aliskiren o el vehículo. No hubo evidencia de que este hallazgo se potenciara con la combinación aliskiren/hidroclorotiazida, ya que solo se evidenció un mínimo incremento en la intensidad en todos los animales.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Crospovidona

Lactosa monohidrato

Almidón de trigo

Povidona

Estearato de magnesio

Sílice coloidal anhidra

Talco

Recubrimiento:

Talco

Hipromelosa

Macrogol

Dióxido de titanio (E171)

**6.2 Incompatibilidades**

No procede.

**6.3 Periodo de validez**

24 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 de PA/Alu/PVC - Alu:

Envases unitarios con 7, 14, 28, 30, 50 o 56 comprimidos.

Envases múltiples con 90, 98 o 280 comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:

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

Envases unitarios (blíster unidosis perforado) con 56 x 1 comprimidos.

Envases múltiples con 280 comprimidos.

Envases múltiples (blíster unidosis perforado) con 98 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases o dosis.

**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/1/08/491/001-020

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

16.01.2009

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

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: Cada comprimido contiene 50 mg de lactosa monohidrato y 49 mg de almidón de trigo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, ovalado, biconvexo, de color amarillo pálido, marcado con “CLL” en una cara y “NVR” en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

Rasilez HCT está indicado en pacientes en los cuales la presión arterial no está adecuadamente controlada con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia.

Rasilez HCT está indicado como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con aliskiren e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, con el mismo nivel de dosis que en la combinación.

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

La dosis recomendada de Rasilez HCT es un comprimido al día. Rasilez HCT debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Junto con Rasilez HCT no se debe tomar zumo de pomelo.

El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas.

#### Posología en pacientes no controlados adecuadamente con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia

Antes de cambiar a la combinación fija puede ser recomendable ajustar la dosis individual de cada uno de los dos componentes. Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

Rasilez HCT 150 mg /25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con sólo 150 mg de aliskiren o 25 mg de hidroclorotiazida o con Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Si la presión arterial permanece sin controlar tras 2-4 semanas de tratamiento, la dosis puede ajustarse hasta un máximo de 300 mg/25 mg de Rasilez HCT al día. La dosis puede individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

#### Posología en la terapia de sustitución

Por comodidad, los pacientes que reciben aliskiren e hidroclorotiazida en comprimidos por separado pueden cambiarse a un comprimido con la combinación fija de Rasilez HCT que contenga las mismas dosis de los componentes.

#### Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, Rasilez HCT está contraindicado para uso en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG)  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ver secciones 4.3 y 5.2).

#### Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. No se requiere un ajuste de la dosis de inicio en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, Rasilez HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes de edad avanzada

#### Pacientes pediátricos

Rasilez HCT no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1), o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo, lactancia (ver sección 4.6).
- Insuficiencia renal grave (TFG  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.
- 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).

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

#### Insuficiencia cardiaca

Aliskiren debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA)). Rasilez HCT debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca debido a la escasez de datos sobre eficacia clínica y seguridad.

#### Angioedema

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) en pacientes tratados con aliskiren.

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

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

Si aparece angioedema, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con Rasilez HCT e instaurar una monitorización y tratamiento adecuados hasta obtener la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. 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.

#### Depleción del volumen intravascular

En algunos pacientes con depleción de volumen y/o sodio puede aparecer una hipotensión sintomática como resultado de una terapia enérgica con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estas condiciones deben ser corregidas antes de la administración de Rasilez HCT.

#### Desequilibrio electrolítico

Como para cualquier paciente que reciba una terapia con diuréticos, deben realizarse determinaciones periódicas de los electrolitos séricos a intervalos apropiados. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden ocasionar un desequilibrio de líquidos o electrolitos (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos que alertan un desequilibrio de líquidos o electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas o vómitos (ver sección 4.8).

Aunque con el uso de diuréticos tiazídicos puede desarrollarse una hipopotasemia, el tratamiento concomitante con aliskiren puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. 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, debido al componente aliskiren de Rasilez HCT, puede aparecer hiperpotasemia. Aunque no se ha documentado para Rasilez HCT la significancia clínica de la hiperpotasemia, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal y/o insuficiencia cardiaca, y diabetes mellitus. Se recomienda una monitorización adecuada del potasio sérico en pacientes de riesgo. Se requiere precaución cuando se administren concomitantemente con Rasilez HCT diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio (ver secciones 4.5 y 4.8).

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

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. 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.

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo cual puede ocasionar una hipomagnesemia (ver también sección 4.5).

### Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando Rasilez HCT se utiliza en pacientes con deterioro de la función renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. No hay experiencia respecto a la administración de Rasilez HCT en pacientes que han sido recientemente sometidos a un trasplante renal. No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal en los que la TFG es  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pero  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), Rasilez HCT debe administrarse con precaución.

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, debe tenerse precaución cuando se administra aliskiren en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática o renal. 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.

### Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con función hepática deteriorada o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de los líquidos o del balance electrolítico pueden desencadenar un coma hepático.

No hay experiencia clínica con Rasilez HCT en pacientes con insuficiencia hepática.

### Inhibidores moderados de la gpP

La administración concomitante de 300 mg de aliskiren con 200 mg de ketoconazol o 240 mg de verapamilo dio lugar a un aumento del 76% o 97%, respectivamente, de la AUC de aliskiren. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con inhibidores moderados de la gpP tales como ketoconazol o verapamilo (ver sección 4.5).

### Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

### Estenosis de la arteria renal e hipertensión renovascular

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

### Efectos metabólicos y endocrinos

La terapia con tiazidas puede perjudicar la tolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. Durante la terapia con tiazidas puede aparecer una diabetes mellitus latente. Hasta la fecha, no se dispone de datos de ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar la seguridad de Rasilez HCT en pacientes diabéticos.

Aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos se han asociado con la terapia con diuréticos tiazídicos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

## General

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

Como cualquier otro agente antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, si bien son más probables en pacientes con antecedentes de este tipo. Con el uso de diuréticos tiazídicos se ha notificado exarcepción o activación del lupus eritematoso sistémico.

## Excipientes

Rasilez HCT contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Rasilez HCT contiene almidón de trigo. Es adecuado para personas con enfermedad celíaca. Los pacientes con alergia al trigo (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.

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

*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, laxantes, amfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, corticosteroides, ACTH, y derivados del ácido salicílico). En cambio, en base a la experiencia de uso con otros medicamentos que inhiben el sistema renina-angiotensina (RAS), el uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (p. ej. heparina sódica) puede provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. En pacientes de riesgo se recomienda una adecuada monitorización del potasio sérico (ver secciones 4.4 y 4.8).

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

*Otros agentes antihipertensivos:* El efecto antihipertensivo de Rasilez HCT puede aumentar con el uso concomitante de otros agentes antihipertensivos.

## Información adicional sobre las interacciones de aliskiren

No se conocen interacciones clínicamente relevantes de aliskiren con medicamentos utilizados frecuentemente en el tratamiento de la hipertensión o la diabetes.

En ensayos clínicos de farmacocinética con aliskiren se han estudiado los siguientes compuestos: acenocumarol, atenolol, celecoxib fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, isosorbida-5-mononitrato, irbesartán, digoxina, ramipril, valsartán, metformina, amlodipino, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. No se han identificado interacciones clínicamente relevantes. Como resultado, no es necesario un ajuste de dosis de aliskiren o de estos medicamentos administrados concomitantemente.

*Interacciones con la glicoproteína P:* 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 potentes de la gpP:* Un ensayo de interacción de fármacos a dosis única en voluntarios sanos, mostró que ciclosporina (200 y 600 mg) aumenta la  $C_{max}$  de 75 mg de aliskiren 2,5 veces, aproximadamente, y la 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).

*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, de la 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).

*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%.

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

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

*Furosemida:* Cuando aliskiren se administró concomitantemente con furosemida, se redujo el AUC y la  $C_{max}$  de furosemida en un 28% y un 49%, respectivamente. Por ello se recomienda que se monitoricen los efectos de furosemida cuando se inicia o se modifica el tratamiento para evitar la posible utilización subóptima en casos de hipervolemia.

*Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):* Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren administrado concomitantemente con AINEs puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por ello, se requiere precaución al combinar aliskiren con AINEs, especialmente en pacientes de edad avanzada.

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

*Interacción con alimentos:* Se ha demostrado que las comidas con un alto contenido en grasa reducen la absorción de aliskiren de forma significativa.

### Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida

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

*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.

*Alcohol*: Puede producirse una potenciación de la hipotensión ortostática.

*Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulinas)*: Puede ser necesario un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético (ver sección 4.4).

*Colestiramina y resinas de colestipol*: La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico

*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).

*AINEs*: La administración de un AINE puede reducir en algunos pacientes los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos.

*Aminas presoras (p. ej. noradrenalina)*: El efecto de las aminas presoras puede disminuir.

*Medicamentos antigotosos*: Puede ser necesario un ajuste de dosis de la medicación uricosúrica ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

*Sales de calcio*: Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en suero debido a una excreción reducida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio o medicamentos ahorradores de calcio (p. ej. tratamiento con vitamina D), deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y como corresponda se ajustarán las dosis de calcio.

*Derivados del curare (p. ej. tubocurarina)*: La hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes.

*Otras interacciones*: Las tiazidas pueden potenciar el efecto hiperglucémico de beta-bloqueantes y diazóxido. Los agentes anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperiden) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas al reducir la motilidad gastrointestinal y la velocidad del vaciado gástrico. Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por amantadita. Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

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

### Embarazo

No existen datos sobre la utilización de aliskiren en mujeres embarazadas. Aliskiren no fue teratogénico en ratas o conejos (ver sección 5.3). Otras sustancias que actúan directamente sobre el SRA se han asociado con graves malformaciones fetales y letalidad neonatal cuando se han utilizado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Una exposición prolongada a las tiazidas durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen de plasma materno así como el flujo sanguíneo uteroplacentario, lo cual puede originar una isquemia feto-placentaria y retrasos en el crecimiento. Además, en neonatos se han notificado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia tras la exposición a corto plazo.

No se han realizado ensayos clínicos específicos con esta asociación, por ello Rasilez HCT no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo o en mujeres que planeen quedarse embarazadas y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3). Con antelación a la planificación de un embarazo, debe efectuarse un cambio a un tratamiento alternativo adecuado. Si se detecta un embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse la administración de Rasilez HCT lo antes posible.

#### Lactancia

Rasilez HCT está contraindicado durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3). Se desconoce si aliskiren se excreta en la leche materna. Aliskiren se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia. Las tiazidas aparecen en la leche materna y pueden inhibir el periodo de lactancia. Pueden producir efectos biológicos adversos que incluyen hipopotasemia, hemólisis (defecto en la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)) e hipersensibilidad debida a las propiedades de las sulfonamidas.

#### **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. Es improbable que Rasilez HCT afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareos o fatiga asociados al tratamiento con antihipertensivos.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Combinación de aliskiren/hidroclorotiazida

La seguridad de Rasilez HCT se ha evaluado en 9 ensayos clínicos con más de 3.900 pacientes, que incluyeron más de 700 tratados durante más de 6 meses, y 190 durante más de 1 año. La incidencia de reacciones adversas no se asoció con el sexo, edad, índice de masa corporal, raza u origen étnico. El tratamiento con Rasilez HCT a dosis de hasta 300 mg/25 mg tuvo una incidencia global de reacciones adversas similar a placebo. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la discontinuación del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define 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.

<b>Trastornos gastrointestinales</b>
--------------------------------------

Frecuentes:	Diarrea
-------------	---------

*Diarrea:* La diarrea es una reacción adversa de aliskiren relacionada con la dosis. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de diarrea en los pacientes tratados con Rasilez HCT fue un 1,3% en comparación a un 1,4% para los pacientes tratados con aliskiren o un 1,9% para los tratados con hidroclorotiazida.

*Niveles séricos de potasio:* En un amplio ensayo clínico controlado con placebo muchos pacientes experimentaron un efecto aproximado al equilibrio entre los efectos opuestos de aliskiren (150 mg o 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) sobre el potasio sérico. En otros pacientes, pudo prevalecer un efecto o el otro. En pacientes a riesgo debe realizarse determinaciones periódicas del potasio sérico a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico (ver secciones 4.4 y 4.5).

##### Información adicional sobre los componentes individuales

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

### Aliskiren

El tratamiento con aliskiren a dosis de hasta 300 mg dio lugar a una incidencia global de reacciones adversas similar a la de placebo. Las reacciones adversas fueron en general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

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.

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Poco frecuentes:	Hiperpotasemia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Diarrea
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes:	Erupción
Raras:	Angioedema
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, deterioro de la función renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Poco frecuentes:	Edema periférico
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Raras:	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito
Raras:	Aumento de la creatinina en sangre

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

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 SRA (inhibidores de la ECA y ARA II).

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

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

*Niveles séricos de potasio:* En pacientes con hipertensión esencial tratados con aliskiren en monoterapia, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron pequeños y poco frecuentes (0,9% comparado con 0,6% en el grupo placebo). Sin embargo, en un ensayo clínico en que aliskiren se usó en combinación con un IECA en pacientes diabéticos, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron frecuentes (5,5%). Por tanto, como con cualquier agente que actúe sobre el SRA, se recomienda el control rutinario de los electrolitos y de la función renal en los pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal o insuficiencia cardiaca.

En la experiencia post-comercialización, se ha notificado disfunción renal y casos de insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ver sección 4.4). También ha habido notificaciones de edema periférico y aumento de la creatinina en sangre.

### Hidroclorotiazida

Las reacciones adversas (independientemente de su relación con el medicamento) notificadas con la administración de hidroclorotiazida en monoterapia incluyen:

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuencia no conocida:	Anemia aplásica, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuencia no conocida:	Depresión, alteraciones del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuencia no conocida:	Inquietud, aturdimiento, vértigo, parestesia, mareos
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuencia no conocida:	Visión borrosa pasajera, xantopsia
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuencia no conocida:	Arritmias cardíacas
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuencia no conocida:	Hipotensión postural
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuencia no conocida:	Distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuencia no conocida:	Pancreatitis, anorexia, diarrea, estreñimiento, irritación gástrica, sialadenitis, pérdida de apetito
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuencia no conocida:	Ictericia (ictericia colestática intrahepática)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuencia no conocida:	Reacciones anafilácticas, necrosis epidérmica tóxica, angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea), reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, reacciones de fotosensibilidad, erupción, urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuencia no conocida:	Debilidad, espasmos musculares
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuencia no conocida:	Nefritis intersticial, disfunción renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuencia no conocida:	Fiebre
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuencia no conocida:	Desequilibrio electrolítico, incluyendo hipopotasemia e hiponatremia (ver sección 4.4), hiperuricemia, glucosuria, hiperglucemia, aumentos del colesterol y triglicéridos

## 4.9 Sobredosis

No se dispone de información sobre el tratamiento de una sobredosis con Rasilez HCT. La manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de un inhibidor de la renina (aliskiren) con diuréticos (hidroclorotiazida), código ATC C09XA52

Rasilez HCT combina dos compuestos antihipertensivos para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial. Aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias con un mecanismo de acción complementario proporciona un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes por separado.

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

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 (12 meses) y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal y origen étnico.

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. 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 6 meses de duración en 599 pacientes con hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía, en el que todos recibían losartán 100 mg y terapia antihipertensiva optimizada de base, la adición de 300 mg de aliskiren redujo en un 20% frente a placebo del cociente albúmina/creatinina en orina (UACR), p. ej. de 58 mg/mmol a 46 mg/mmol. La proporción de pacientes que presentaron una reducción de la UACR de al menos un 50% desde el valor basal al *endpoint* fue un 24,7% y 12,5% para aliskiren y placebo, respectivamente. En ausencia de un efecto sobre la presión arterial, no se ha establecido la relevancia clínica de una reducción en la UACR. Aliskiren no afectó a las concentraciones séricas de creatinina pero estuvo asociado a un aumento de la frecuencia (4,2% frente 1,9% para placebo) de las concentraciones séricas de potasio ( $\geq 6,0$  mmol/l), si bien esto no fue estadísticamente significativo.

En un ensayo clínico de 3 meses de duración en 302 pacientes con insuficiencia cardiaca leve estable, en el que todos recibían una terapia estándar para la insuficiencia cardiaca estable, la adición de 150 mg de aliskiren fue bien tolerada. Los niveles de péptido natriurético tipo B (BNP) disminuyeron en un 25% en el brazo con aliskiren en comparación con placebo. Sin embargo, se desconoce la significancia clínica de esta reducción.

Se dispone de estudios de tratamientos de combinación de aliskiren añadido al diurético hidroclorotiazida, el IECA ramipril, el bloqueante de canales de calcio amlodipino, el antagonista de los receptores de angiotensina valsartán y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron eficaces y bien toleradas.

#### 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  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , compitiendo por el lugar del  $\text{Cl}^-$ , 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.

#### Aliskiren/hidroclorotiazida

Más de 3.900 pacientes hipertensos recibieron Rasilez HCT una vez al día en ensayos clínicos.

En pacientes hipertensos, la administración de Rasilez HCT una vez al día proporcionó reducciones dependientes de la dosis en la presión sistólica y diastólica, que se mantuvieron durante las 24 horas del intervalo de dosificación. El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal u origen étnico. El efecto antihipertensivo de una dosis única de la combinación se mantuvo durante 24 horas. Tras la retirada del tratamiento con aliskiren (aliskiren con o sin hidroclorotiazida añadida), el retorno de la presión arterial al valor basal fue gradual (3-4 semanas) sin evidencias de efecto rebote.

Rasilez HCT se estudió en un ensayo controlado con placebo que incluyó 2.762 pacientes hipertensos con una presión diastólica  $\geq 95$  mmHg y  $< 110$  mmHg (valor basal medio de la presión arterial de 153,6/99,2 mmHg). En este estudio, Rasilez HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones dosis dependientes de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 17,6/11,9 mmHg a 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, en comparación a 7,5/6,9 mmHg con placebo. Las mayores reducciones de la presión arterial con estas dosis de combinación fueron también significativamente mayores que las respectivas dosis de aliskiren e hidroclorotiazida administradas por separado. La combinación de aliskiren e hidroclorotiazida neutralizó el aumento reactivo de ARP causado por hidroclorotiazida.

Cuando se administró en pacientes hipertensos con presión arterial marcadamente elevada (presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 100$  mmHg), Rasilez HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg administrado sin haber sido titulado a partir de la monoterapia mostró unas tasas de control de la presión arterial diastólica/sistólica significativamente mayores ( $< 140/90$  mmHg) al compararlas con las de las respectivas monoterapias. En esta población, Rasilez HCT a dosis de 150 mg/12,5 mg hasta 300 mg/25 mg proporcionó una reducción de la presión sistólica/diastólica dosis dependiente de 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg, las cuales fueron significativamente superiores que las respectivas monoterapias. La seguridad de la terapia de combinación fue similar a la de las respectivas monoterapias a pesar de la gravedad de la hipertensión o la presencia o ausencia de riesgo cardiovascular. La hipotensión y las reacciones adversas relacionadas fueron poco frecuentes con el tratamiento de combinación, sin aumento de la incidencia en pacientes de edad avanzada.

En un estudio en 880 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada a un tratamiento con 300 mg de aliskiren, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 15,8/11,0 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 300 mg de aliskiren. En un estudio con 722 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 16,78/10,7 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 25 mg de hidroclorotiazida.

En otro ensayo clínico, la eficacia y seguridad de Rasilez HCT fue también evaluada en 489 pacientes hipertensos obesos que no respondieron al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida (valor basal de la presión sistólica/diastólica de 149,4/96,8 mmHg). En esta población difícil de tratar, Rasilez HCT proporcionó a una reducción de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 15,8/11,9 mmHg en comparación con 15,4/11,3 mmHg para irbesartán/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg para amlodipino/hidroclorotiazida y 8,6/7,9 mmHg para la monoterapia con hidroclorotiazida, con similar perfil de seguridad que la monoterapia con hidroclorotiazida.

En un estudio en 183 pacientes randomizados con hipertensión grave (presión arterial diastólica media en posición sentada  $\geq 105$  y  $< 120$  mmHg), el régimen de tratamiento con aliskiren con la adición opcional de 25 mg de hidroclorotiazida mostró ser seguro y eficaz en la reducción de la presión arterial.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### 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%. Tras la administración de una dosis única diaria, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5-7 días; dichas concentraciones son aproximadamente el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

#### Distribución

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

### Metabolismo y eliminación

La semivida de eliminación es de aproximadamente 40 horas (rango 34-41 horas). Aliskiren se elimina principalmente inalterado con las heces (recuperación de la dosis radioactiva oral = 91%). 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 ligeramente 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. No se han identificado los mecanismos responsables de la desviación de la proporcionalidad de dosis. Un posible mecanismo es la saturación de los transportadores en el lugar de la absorción o en la vía del aclaramiento hepatobiliar.

### Hidroclorotiazida

#### Absorción

La absorción de hidroclorotiazida, tras una dosis oral, es rápida ( $T_{max}$  en unas 2 h), con unas características de absorción similares para las formulaciones en suspensión y comprimidos. La biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida tras la administración oral es del 60-80%. Se ha observado que la administración concomitante con comida puede tanto aumentar como disminuir la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. La magnitud de estos efectos es pequeña y tiene poca importancia clínica.

#### 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.

### Metabolismo y eliminación

Tras la administración oral, > 95% de la dosis absorbida excretada en la orina en forma inalterada. La distribución y la cinética de eliminación han sido generalmente descritas mediante una función biexponencial, con una vida media terminal de 6-15 h.

### Linealidad

El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. La cinética de la hidroclorotiazida no se modifica por la administración repetida y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día.

### Aliskiren/hidroclorotiazida

Tras la administración por vía oral de los comprimidos de Rasilez HCT, las concentraciones plasmáticas medias se alcanzan en 1 hora para aliskiren y en 2,5 horas para hidroclorotiazida.

La velocidad y extensión de la absorción de Rasilez HCT son equivalentes a la biodisponibilidad de aliskiren e hidroclorotiazida cuando se administran como monoterapias individuales. Para Rasilez HCT se observó un efecto con los alimentos similar al observado con las monoterapias individuales.

### Características en pacientes

Rasilez HCT ha mostrado ser efectivo como tratamiento antihipertensivo eficaz que se administra una vez al día en pacientes adultos, independientemente del sexo, edad, índice de masa corporal y origen étnico.

La farmacocinética de aliskiren e hidroclorotiazida no está significativamente afectada en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada. En consecuencia, no se requiere un ajuste de la dosis inicial de Rasilez HCT en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se dispone de datos en

pacientes con insuficiencia hepática grave tratados con Rasilez HCT. Sin embargo, debido al componente hidroclorotiazida, Rasilez HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (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). No se dispone de datos de Rasilez HCT en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sin embargo, 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. Por ello, Rasilez HCT esta contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGF < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

No es necesario un ajuste de la dosis inicial de Rasilez HCT en pacientes de edad avanzada.

No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

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

Los estudios farmacológicos de seguridad con aliskiren 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. No se detectó potencial carcinogénico de aliskiren en un estudio de 2 años en ratas ni en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos. 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. Aliskiren estuvo desprovisto de cualquier potencial mutagénico, toxicidad embriofetal o teratogenicidad. La fertilidad, desarrollo prenatal y desarrollo postnatal no estuvieron afectados en ratas.

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

Los hallazgos observados en los estudios de toxicidad de 2 y 13 semanas fueron consistentes con los observados previamente con las respectivas monoterapias de aliskiren e hidroclorotiazida. No se observaron hallazgos nuevos o inesperados con relevancia para la administración en humanos. Durante los estudios de toxicidad de 13 semanas en ratas se observó un aumento de la vacuolización celular de la zona glomerulosa de la glándula adrenal. Este hallazgo se observó en animales tratados con hidroclorotiazida pero no en los que recibieron solamente aliskiren o el vehículo. No hubo evidencia de que este hallazgo se potenciara con la combinación aliskiren/hidroclorotiazida, ya que solo se evidenció un mínimo incremento en la intensidad en todos los animales.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Crospovidona

Lactosa monohidrato

Almidón de trigo

Povidona

Estearato de magnesio

Sílice coloidal anhidra

Talco

Recubrimiento:

Talco

Hipromelosa

Macrogol

Dióxido de titanio (E171)

Rojo óxido de hierro (E172)

Amarillo óxido de hierro (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

24 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 de PA/Alu/PVC - Alu:

Envases unitarios con 7, 14, 28, 30, 50 o 56 comprimidos.

Envases múltiples con 90, 98 o 280 comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:

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

Envases unitarios (blíster unidosis perforado) con 56 x 1 comprimidos.

Envases múltiples con 280 comprimidos.

Envases múltiples (blíster unidosis perforado) con 98 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases o dosis.

## **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/1/08/491/021-040

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

16.01.2009

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

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 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) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: Cada comprimido contiene 25 mg de lactosa monohidrato y 24,5 mg de almidón de trigo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, ovalado, biconvexo, de color blanco violáceo, marcado con “CVI” en una cara y “NVR” en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

Rasilez HCT está indicado en pacientes en los cuales la presión arterial no está adecuadamente controlada con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia.

Rasilez HCT está indicado como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con aliskiren e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, con el mismo nivel de dosis que en la combinación.

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

La dosis recomendada de Rasilez HCT es un comprimido al día. Rasilez HCT debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Junto con Rasilez HCT no se debe tomar zumo de pomelo.

El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas.

#### Posología en pacientes no controlados adecuadamente con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia

Antes de cambiar a la combinación fija puede ser recomendable ajustar la dosis individual de cada uno de los dos componentes. Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

Rasilez HCT 300 mg /12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con sólo 300 mg de aliskiren o 12,5 mg de hidroclorotiazida o con Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Si la presión arterial permanece sin controlar tras 2-4 semanas de tratamiento, la dosis puede ajustarse hasta un máximo de 300 mg/25 mg de Rasilez HCT al día. La dosis puede individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

#### Posología en la terapia de sustitución

Por comodidad, los pacientes que reciben aliskiren e hidroclorotiazida en comprimidos por separado pueden cambiarse a un comprimido con la combinación fija de Rasilez HCT que contenga las mismas dosis de los componentes.

#### Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, Rasilez HCT está contraindicado para uso en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG)  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ver secciones 4.3 y 5.2).

#### Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. No se requiere un ajuste de la dosis de inicio en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, Rasilez HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes de edad avanzada

#### Pacientes pediátricos

Rasilez HCT no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1), o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo, lactancia (ver sección 4.6).
- Insuficiencia renal grave (TFG  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.
- 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).

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

#### Insuficiencia cardiaca

Aliskiren debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA)). Rasilez HCT debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca debido a la escasez de datos sobre eficacia clínica y seguridad.

#### Angioedema

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) en pacientes tratados con aliskiren.

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

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

Si aparece angioedema, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con Rasilez HCT e instaurar una monitorización y tratamiento adecuados hasta obtener la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. 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.

#### Depleción del volumen intravascular

En algunos pacientes con depleción de volumen y/o sodio puede aparecer una hipotensión sintomática como resultado de una terapia enérgica con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estas condiciones deben ser corregidas antes de la administración de Rasilez HCT.

#### Desequilibrio electrolítico

Como para cualquier paciente que reciba una terapia con diuréticos, deben realizarse determinaciones periódicas de los electrolitos séricos a intervalos apropiados. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden ocasionar un desequilibrio de líquidos o electrolitos (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos que alertan un desequilibrio de líquidos o electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas o vómitos (ver sección 4.8).

Aunque con el uso de diuréticos tiazídicos puede desarrollarse una hipopotasemia, el tratamiento concomitante con aliskiren puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. 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, debido al componente aliskiren de Rasilez HCT, puede aparecer hiperpotasemia. Aunque no se ha documentado para Rasilez HCT la significancia clínica de la hiperpotasemia, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal y/o insuficiencia cardiaca, y diabetes mellitus. Se recomienda una monitorización adecuada del potasio sérico en pacientes de riesgo. Se requiere precaución cuando se administren concomitantemente con Rasilez HCT diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio (ver secciones 4.5 y 4.8).

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

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. 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.

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo cual puede ocasionar una hipomagnesemia (ver también sección 4.5).

### Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando Rasilez HCT se utiliza en pacientes con deterioro de la función renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. No hay experiencia respecto a la administración de Rasilez HCT en pacientes que han sido recientemente sometidos a un trasplante renal. No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal en los que la TFG es  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pero  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), Rasilez HCT debe administrarse con precaución.

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, debe tenerse precaución cuando se administra aliskiren en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática o renal. 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.

### Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con función hepática deteriorada o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de los líquidos o del balance electrolítico pueden desencadenar un coma hepático.

No hay experiencia clínica con Rasilez HCT en pacientes con insuficiencia hepática.

### Inhibidores moderados de la gpP

La administración concomitante de 300 mg de aliskiren con 200 mg de ketoconazol o 240 mg de verapamilo dio lugar a un aumento del 76% o 97%, respectivamente, de la AUC de aliskiren. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con inhibidores moderados de la gpP tales como ketoconazol o verapamilo (ver sección 4.5).

### Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

### Estenosis de la arteria renal e hipertensión renovascular

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

### Efectos metabólicos y endocrinos

La terapia con tiazidas puede perjudicar la tolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. Durante la terapia con tiazidas puede aparecer una diabetes mellitus latente. Hasta la fecha, no se dispone de datos de ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar la seguridad de Rasilez HCT en pacientes diabéticos.

Aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos se han asociado con la terapia con diuréticos tiazídicos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

## General

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

Como cualquier otro agente antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, si bien son más probables en pacientes con antecedentes de este tipo. Con el uso de diuréticos tiazídicos se ha notificado exarcepción o activación del lupus eritematoso sistémico.

## Excipientes

Rasilez HCT contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Rasilez HCT contiene almidón de trigo. Es adecuado para personas con enfermedad celíaca. Los pacientes con alergia al trigo (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.

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

*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, laxantes, amfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, corticosteroides, ACTH, y derivados del ácido salicílico). En cambio, en base a la experiencia de uso con otros medicamentos que inhiben el sistema renina-angiotensina (RAS), el uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (p. ej. heparina sódica) puede provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. En pacientes de riesgo se recomienda una adecuada monitorización del potasio sérico (ver secciones 4.4 y 4.8).

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

*Otros agentes antihipertensivos:* El efecto antihipertensivo de Rasilez HCT puede aumentar con el uso concomitante de otros agentes antihipertensivos.

### Información adicional sobre las interacciones de aliskiren

No se conocen interacciones clínicamente relevantes de aliskiren con medicamentos utilizados frecuentemente en el tratamiento de la hipertensión o la diabetes.

En ensayos clínicos de farmacocinética con aliskiren se han estudiado los siguientes compuestos: acenocumarol, atenolol, celecoxib fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, isosorbida-5-mononitrato, irbesartán, digoxina, ramipril, valsartán, metformina, amlodipino, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. No se han identificado interacciones clínicamente relevantes. Como resultado, no es necesario un ajuste de dosis de aliskiren o de estos medicamentos administrados concomitantemente.

*Interacciones con la glicoproteína P:* 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 potentes de la gpP:* Un ensayo de interacción de fármacos a dosis única en voluntarios sanos, mostró que ciclosporina (200 y 600 mg) aumenta la  $C_{max}$  de 75 mg de aliskiren 2,5 veces, aproximadamente, y la 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).

*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, de la 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).

*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%.

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

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

*Furosemida:* Cuando aliskiren se administró concomitantemente con furosemida, se redujo el AUC y la  $C_{max}$  de furosemida en un 28% y un 49%, respectivamente. Por ello se recomienda que se monitoricen los efectos de furosemida cuando se inicia o se modifica el tratamiento para evitar la posible utilización subóptima en casos de hipervolemia.

*Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):* Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren administrado concomitantemente con AINEs puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por ello, se requiere precaución al combinar aliskiren con AINEs, especialmente en pacientes de edad avanzada.

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

*Interacción con alimentos:* Se ha demostrado que las comidas con un alto contenido en grasa reducen la absorción de aliskiren de forma significativa.

### Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida

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

*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.

*Alcohol*: Puede producirse una potenciación de la hipotensión ortostática.

*Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulinas)*: Puede ser necesario un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético (ver sección 4.4).

*Colestiramina y resinas de colestipol*: La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico

*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).

*AINEs*: La administración de un AINE puede reducir en algunos pacientes los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos.

*Aminas presoras (p. ej. noradrenalina)*: El efecto de las aminas presoras puede disminuir.

*Medicamentos antigotosos*: Puede ser necesario un ajuste de dosis de la medicación uricosúrica ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

*Sales de calcio*: Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en suero debido a una excreción reducida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio o medicamentos ahorradores de calcio (p. ej. tratamiento con vitamina D), deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y como corresponda se ajustarán las dosis de calcio.

*Derivados del curare (p. ej. tubocurarina)*: La hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes.

*Otras interacciones*: Las tiazidas pueden potenciar el efecto hiperglucémico de beta-bloqueantes y diazóxido. Los agentes anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperiden) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas al reducir la motilidad gastrointestinal y la velocidad del vaciado gástrico. Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por amantadita. Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

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

### Embarazo

No existen datos sobre la utilización de aliskiren en mujeres embarazadas. Aliskiren no fue teratogénico en ratas o conejos (ver sección 5.3). Otras sustancias que actúan directamente sobre el SRA se han asociado con graves malformaciones fetales y letalidad neonatal cuando se han utilizado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Una exposición prolongada a las tiazidas durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen de plasma materno así como el flujo sanguíneo uteroplacentario, lo cual puede originar una isquemia feto-placentaria y retrasos en el crecimiento. Además, en neonatos se han notificado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia tras la exposición a corto plazo.

No se han realizado ensayos clínicos específicos con esta asociación, por ello Rasilez HCT no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo o en mujeres que planeen quedarse embarazadas y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3). Con antelación a la planificación de un embarazo, debe efectuarse un cambio a un tratamiento alternativo adecuado. Si se detecta un embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse la administración de Rasilez HCT lo antes posible.

#### Lactancia

Rasilez HCT está contraindicado durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3). Se desconoce si aliskiren se excreta en la leche materna. Aliskiren se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia. Las tiazidas aparecen en la leche materna y pueden inhibir el periodo de lactancia. Pueden producir efectos biológicos adversos que incluyen hipopotasemia, hemólisis (defecto en la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)) e hipersensibilidad debida a las propiedades de las sulfonamidas.

### **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. Es improbable que Rasilez HCT afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareos o fatiga asociados al tratamiento con antihipertensivos.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Combinación de aliskiren/hidroclorotiazida

La seguridad de Rasilez HCT se ha evaluado en 9 ensayos clínicos con más de 3.900 pacientes, que incluyeron más de 700 tratados durante más de 6 meses, y 190 durante más de 1 año. La incidencia de reacciones adversas no se asoció con el sexo, edad, índice de masa corporal, raza u origen étnico. El tratamiento con Rasilez HCT a dosis de hasta 300 mg/25 mg tuvo una incidencia global de reacciones adversas similar a placebo. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la discontinuación del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define 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.

<b>Trastornos gastrointestinales</b>
--------------------------------------

Frecuentes:	Diarrea
-------------	---------

*Diarrea:* La diarrea es una reacción adversa de aliskiren relacionada con la dosis. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de diarrea en los pacientes tratados con Rasilez HCT fue un 1,3% en comparación a un 1,4% para los pacientes tratados con aliskiren o un 1,9% para los tratados con hidroclorotiazida.

*Niveles séricos de potasio:* En un amplio ensayo clínico controlado con placebo muchos pacientes experimentaron un efecto aproximado al equilibrio entre los efectos opuestos de aliskiren (150 mg o 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) sobre el potasio sérico. En otros pacientes, pudo prevalecer un efecto o el otro. En pacientes a riesgo debe realizarse determinaciones periódicas del potasio sérico a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### Información adicional sobre los componentes individuales

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

### Aliskiren

El tratamiento con aliskiren a dosis de hasta 300 mg día lugar a una incidencia global de reacciones adversas similar a la de placebo. Las reacciones adversas fueron en general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

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.

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Poco frecuentes:	Hiperpotasemia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Diarrea
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes:	Erupción
Raras:	Angioedema
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, deterioro de la función renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Poco frecuentes:	Edema periférico
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Raras:	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito
Raras:	Aumento de la creatinina en sangre

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

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 SRA (inhibidores de la ECA y ARA II).

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

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

*Niveles séricos de potasio:* En pacientes con hipertensión esencial tratados con aliskiren en monoterapia, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron pequeños y poco frecuentes (0,9% comparado con 0,6% en el grupo placebo). Sin embargo, en un ensayo clínico en que aliskiren se usó en combinación con un IECA en pacientes diabéticos, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron frecuentes (5,5%). Por tanto, como con cualquier agente que actúe sobre el SRA, se recomienda el control rutinario de los electrolitos y de la función renal en los pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal o insuficiencia cardíaca.

En la experiencia post-comercialización, se ha notificado disfunción renal y casos de insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ver sección 4.4). También ha habido notificaciones de edema periférico y aumento de la creatinina en sangre.

### Hidroclorotiazida

Las reacciones adversas (independientemente de su relación con el medicamento) notificadas con la administración de hidroclorotiazida en monoterapia incluyen:

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuencia no conocida:	Anemia aplásica, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuencia no conocida:	Depresión, alteraciones del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuencia no conocida:	Inquietud, aturdimiento, vértigo, parestesia, mareos
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuencia no conocida:	Visión borrosa pasajera, xantopsia
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuencia no conocida:	Arritmias cardíacas
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuencia no conocida:	Hipotensión postural
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuencia no conocida:	Distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuencia no conocida:	Pancreatitis, anorexia, diarrea, estreñimiento, irritación gástrica, sialadenitis, pérdida de apetito
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuencia no conocida:	Ictericia (ictericia colestática intrahepática)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuencia no conocida:	Reacciones anafilácticas, necrosis epidérmica tóxica, angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea), reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, reacciones de fotosensibilidad, erupción, urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuencia no conocida:	Debilidad, espasmos musculares
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuencia no conocida:	Nefritis intersticial, disfunción renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuencia no conocida:	Fiebre
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuencia no conocida:	Desequilibrio electrolítico, incluyendo hipopotasemia e hiponatremia (ver sección 4.4), hiperuricemia, glucosuria, hiperglucemia, aumentos del colesterol y triglicéridos

## 4.9 Sobredosis

No se dispone de información sobre el tratamiento de una sobredosis con Rasilez HCT. La manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de un inhibidor de la renina (aliskiren) con diuréticos (hidroclorotiazida), código ATC C09XA52

Rasilez HCT combina dos compuestos antihipertensivos para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial. Aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias con un mecanismo de acción complementario proporciona un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes por separado.

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

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 (12 meses) y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal y origen étnico.

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. 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 6 meses de duración en 599 pacientes con hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía, en el que todos recibían losartán 100 mg y terapia antihipertensiva optimizada de base, la adición de 300 mg de aliskiren redujo en un 20% frente a placebo del cociente albúmina/creatinina en orina (UACR), p. ej. de 58 mg/mmol a 46 mg/mmol. La proporción de pacientes que presentaron una reducción de la UACR de al menos un 50% desde el valor basal al *endpoint* fue un 24,7% y 12,5% para aliskiren y placebo, respectivamente. En ausencia de un efecto sobre la presión arterial, no se ha establecido la relevancia clínica de una reducción en la UACR. Aliskiren no afectó a las concentraciones séricas de creatinina pero estuvo asociado a un aumento de la frecuencia (4,2% frente 1,9% para placebo) de las concentraciones séricas de potasio ( $\geq 6,0$  mmol/l), si bien esto no fue estadísticamente significativo.

En un ensayo clínico de 3 meses de duración en 302 pacientes con insuficiencia cardiaca leve estable, en el que todos recibían una terapia estándar para la insuficiencia cardiaca estable, la adición de 150 mg de aliskiren fue bien tolerada. Los niveles de péptido natriurético tipo B (BNP) disminuyeron en un 25% en el brazo con aliskiren en comparación con placebo. Sin embargo, se desconoce la significancia clínica de esta reducción.

Se dispone de estudios de tratamientos de combinación de aliskiren añadido al diurético hidroclorotiazida, el IECA ramipril, el bloqueante de canales de calcio amlodipino, el antagonista de los receptores de angiotensina valsartán y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron eficaces y bien toleradas.

#### 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  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , compitiendo por el lugar del  $\text{Cl}^-$ , 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.

#### Aliskiren/hidroclorotiazida

Más de 3.900 pacientes hipertensos recibieron Rasilez HCT una vez al día en ensayos clínicos.

En pacientes hipertensos, la administración de Rasilez HCT una vez al día proporcionó reducciones dependientes de la dosis en la presión sistólica y diastólica, que se mantuvieron durante las 24 horas del intervalo de dosificación. El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal u origen étnico. El efecto antihipertensivo de una dosis única de la combinación se mantuvo durante 24 horas. Tras la retirada del tratamiento con aliskiren (aliskiren con o sin hidroclorotiazida añadida), el retorno de la presión arterial al valor basal fue gradual (3-4 semanas) sin evidencias de efecto rebote.

Rasilez HCT se estudió en un ensayo controlado con placebo que incluyó 2.762 pacientes hipertensos con una presión diastólica  $\geq 95$  mmHg y  $< 110$  mmHg (valor basal medio de la presión arterial de 153,6/99,2 mmHg). En este estudio, Rasilez HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones dosis dependientes de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 17,6/11,9 mmHg a 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, en comparación a 7,5/6,9 mmHg con placebo. Las mayores reducciones de la presión arterial con estas dosis de combinación fueron también significativamente mayores que las respectivas dosis de aliskiren e hidroclorotiazida administradas por separado. La combinación de aliskiren e hidroclorotiazida neutralizó el aumento reactivo de ARP causado por hidroclorotiazida.

Cuando se administró en pacientes hipertensos con presión arterial marcadamente elevada (presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 100$  mmHg), Rasilez HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg administrado sin haber sido titulado a partir de la monoterapia mostró unas tasas de control de la presión arterial diastólica/sistólica significativamente mayores ( $< 140/90$  mmHg) al compararlas con las de las respectivas monoterapias. En esta población, Rasilez HCT a dosis de 150 mg/12,5 mg hasta 300 mg/25 mg proporcionó una reducción de la presión sistólica/diastólica dosis dependiente de 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg, las cuales fueron significativamente superiores que las respectivas monoterapias. La seguridad de la terapia de combinación fue similar a la de las respectivas monoterapias a pesar de la gravedad de la hipertensión o la presencia o ausencia de riesgo cardiovascular. La hipotensión y las reacciones adversas relacionadas fueron poco frecuentes con el tratamiento de combinación, sin aumento de la incidencia en pacientes de edad avanzada.

En un estudio en 880 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada a un tratamiento con 300 mg de aliskiren, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 15,8/11,0 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 300 mg de aliskiren. En un estudio con 722 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 16,78/10,7 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 25 mg de hidroclorotiazida.

En otro ensayo clínico, la eficacia y seguridad de Rasilez HCT fue también evaluada en 489 pacientes hipertensos obesos que no respondieron al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida (valor basal de la presión sistólica/diastólica de 149,4/96,8 mmHg). En esta población difícil de tratar, Rasilez HCT proporcionó a una reducción de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 15,8/11,9 mmHg en comparación con 15,4/11,3 mmHg para irbesartán/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg para amlodipino/hidroclorotiazida y 8,6/7,9 mmHg para la monoterapia con hidroclorotiazida, con similar perfil de seguridad que la monoterapia con hidroclorotiazida.

En un estudio en 183 pacientes randomizados con hipertensión grave (presión arterial diastólica media en posición sentada  $\geq 105$  y  $< 120$  mmHg), el régimen de tratamiento con aliskiren con la adición opcional de 25 mg de hidroclorotiazida mostró ser seguro y eficaz en la reducción de la presión arterial.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### 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%. Tras la administración de una dosis única diaria, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5-7 días; dichas concentraciones son aproximadamente el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

#### Distribución

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

### Metabolismo y eliminación

La semivida de eliminación es de aproximadamente 40 horas (rango 34-41 horas). Aliskiren se elimina principalmente inalterado con las heces (recuperación de la dosis radioactiva oral = 91%). 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 ligeramente 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. No se han identificado los mecanismos responsables de la desviación de la proporcionalidad de dosis. Un posible mecanismo es la saturación de los transportadores en el lugar de la absorción o en la vía del aclaramiento hepatobiliar.

### Hidroclorotiazida

#### Absorción

La absorción de hidroclorotiazida, tras una dosis oral, es rápida ( $T_{max}$  en unas 2 h), con unas características de absorción similares para las formulaciones en suspensión y comprimidos. La biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida tras la administración oral es del 60-80%. Se ha observado que la administración concomitante con comida puede tanto aumentar como disminuir la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. La magnitud de estos efectos es pequeña y tiene poca importancia clínica.

#### 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.

### Metabolismo y eliminación

Tras la administración oral, > 95% de la dosis absorbida excretada en la orina en forma inalterada. La distribución y la cinética de eliminación han sido generalmente descritas mediante una función biexponencial, con una vida media terminal de 6-15 h.

### Linealidad

El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. La cinética de la hidroclorotiazida no se modifica por la administración repetida y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día.

### Aliskiren/hidroclorotiazida

Tras la administración por vía oral de los comprimidos de Rasilez HCT, las concentraciones plasmáticas medias se alcanzan en 1 hora para aliskiren y en 2,5 horas para hidroclorotiazida.

La velocidad y extensión de la absorción de Rasilez HCT son equivalentes a la biodisponibilidad de aliskiren e hidroclorotiazida cuando se administran como monoterapias individuales. Para Rasilez HCT se observó un efecto con los alimentos similar al observado con las monoterapias individuales.

### Características en pacientes

Rasilez HCT ha mostrado ser efectivo como tratamiento antihipertensivo eficaz que se administra una vez al día en pacientes adultos, independientemente del sexo, edad, índice de masa corporal y origen étnico.

La farmacocinética de aliskiren e hidroclorotiazida no está significativamente afectada en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada. En consecuencia, no se requiere un ajuste de la dosis inicial de Rasilez HCT en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se dispone de datos en

pacientes con insuficiencia hepática grave tratados con Rasilez HCT. Sin embargo, debido al componente hidroclorotiazida, Rasilez HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (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). No se dispone de datos de Rasilez HCT en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sin embargo, 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. Por ello, Rasilez HCT esta contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGF < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

No es necesario un ajuste de la dosis inicial de Rasilez HCT en pacientes de edad avanzada.

No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

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

Los estudios farmacológicos de seguridad con aliskiren 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. No se detectó potencial carcinogénico de aliskiren en un estudio de 2 años en ratas ni en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos. 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. Aliskiren estuvo desprovisto de cualquier potencial mutagénico, toxicidad embriofetal o teratogenicidad. La fertilidad, desarrollo prenatal y desarrollo postnatal no estuvieron afectados en ratas.

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

Los hallazgos observados en los estudios de toxicidad de 2 y 13 semanas fueron consistentes con los observados previamente con las respectivas monoterapias de aliskiren e hidroclorotiazida. No se observaron hallazgos nuevos o inesperados con relevancia para la administración en humanos. Durante los estudios de toxicidad de 13 semanas en ratas se observó un aumento de la vacuolización celular de la zona glomerulosa de la glándula adrenal. Este hallazgo se observó en animales tratados con hidroclorotiazida pero no en los que recibieron solamente aliskiren o el vehículo. No hubo evidencia de que este hallazgo se potenciara con la combinación aliskiren/hidroclorotiazida, ya que solo se evidenció un mínimo incremento en la intensidad en todos los animales.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Crospovidona

Lactosa monohidrato

Almidón de trigo

Povidona

Estearato de magnesio

Sílice coloidal anhidra

Talco

Recubrimiento:

Talco

Hipromelosa

Macrogol

Dióxido de titanio (E171)

Rojo óxido de hierro (E172)

Negro óxido de hierro (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

24 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 de PA/Alu/PVC - Alu:

Envases unitarios con 7, 14, 28, 30, 50 o 56 comprimidos.

Envases múltiples con 90, 98 o 280 comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:

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

Envases unitarios (blíster unidosis perforado) con 56 x 1 comprimidos.

Envases múltiples con 280 comprimidos.

Envases múltiples (blíster unidosis perforado) con 98 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases o dosis.

## **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/1/08/491/041-060

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

16.01.2009

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

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

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

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

Excipientes: Cada comprimido contiene 50 mg de lactosa monohidrato y 49 mg de almidón de trigo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, ovalado, biconvexo, de color amarillo claro, marcado con “CVV” en una cara y “NVR” en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

Rasilez HCT está indicado en pacientes en los cuales la presión arterial no está adecuadamente controlada con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia.

Rasilez HCT está indicado como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con aliskiren e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, con el mismo nivel de dosis que en la combinación.

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

La dosis recomendada de Rasilez HCT es un comprimido al día. Rasilez HCT debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Junto con Rasilez HCT no se debe tomar zumo de pomelo.

El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas.

#### Posología en pacientes no controlados adecuadamente con aliskiren o hidroclorotiazida en monoterapia

Antes de cambiar a la combinación fija puede ser recomendable ajustar la dosis individual de cada uno de los dos componentes. Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

Rasilez HCT 300 mg /25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con sólo 300 mg de aliskiren o 25 mg de hidroclorotiazida o con Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg o Rasilez HCT 150 mg/25 mg.

Si la presión arterial permanece sin controlar tras 2-4 semanas de tratamiento, la dosis puede ajustarse hasta un máximo de 300 mg/25 mg de Rasilez HCT al día. La dosis puede individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

#### Posología en la terapia de sustitución

Por comodidad, los pacientes que reciben aliskiren e hidroclorotiazida en comprimidos por separado pueden cambiarse a un comprimido con la combinación fija de Rasilez HCT que contenga las mismas dosis de los componentes.

#### Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, Rasilez HCT está contraindicado para uso en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG)  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ver secciones 4.3 y 5.2).

#### Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. No se requiere un ajuste de la dosis de inicio en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2). Debido al componente hidroclorotiazida, Rasilez HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes de edad avanzada

#### Pacientes pediátricos

Rasilez HCT no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1), o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas.
- Antecedentes de angioedema con aliskiren.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo, lactancia (ver sección 4.6).
- Insuficiencia renal grave (TFG  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.
- 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).

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

#### Insuficiencia cardiaca

Aliskiren debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA)). Rasilez HCT debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca debido a la escasez de datos sobre eficacia clínica y seguridad.

#### Angioedema

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, se han notificado casos de angioedema o síntomas sugestivos de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) en pacientes tratados con aliskiren.

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

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

Si aparece angioedema, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con Rasilez HCT e instaurar una monitorización y tratamiento adecuados hasta obtener la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. 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.

#### Depleción del volumen intravascular

En algunos pacientes con depleción de volumen y/o sodio puede aparecer una hipotensión sintomática como resultado de una terapia enérgica con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estas condiciones deben ser corregidas antes de la administración de Rasilez HCT.

#### Desequilibrio electrolítico

Como para cualquier paciente que reciba una terapia con diuréticos, deben realizarse determinaciones periódicas de los electrolitos séricos a intervalos apropiados. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden ocasionar un desequilibrio de líquidos o electrolitos (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos que alertan un desequilibrio de líquidos o electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas o vómitos (ver sección 4.8).

Aunque con el uso de diuréticos tiazídicos puede desarrollarse una hipopotasemia, el tratamiento concomitante con aliskiren puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. 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, debido al componente aliskiren de Rasilez HCT, puede aparecer hiperpotasemia. Aunque no se ha documentado para Rasilez HCT la significancia clínica de la hiperpotasemia, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal y/o insuficiencia cardiaca, y diabetes mellitus. Se recomienda una monitorización adecuada del potasio sérico en pacientes de riesgo. Se requiere precaución cuando se administren concomitantemente con Rasilez HCT diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio (ver secciones 4.5 y 4.8).

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

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. 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.

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo cual puede ocasionar una hipomagnesemia (ver también sección 4.5).

### Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando Rasilez HCT se utiliza en pacientes con deterioro de la función renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. No hay experiencia respecto a la administración de Rasilez HCT en pacientes que han sido recientemente sometidos a un trasplante renal. No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal en los que la TFG es  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pero  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), Rasilez HCT debe administrarse con precaución.

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, debe tenerse precaución cuando se administra aliskiren en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática o renal. 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.

### Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con función hepática deteriorada o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de los líquidos o del balance electrolítico pueden desencadenar un coma hepático.

No hay experiencia clínica con Rasilez HCT en pacientes con insuficiencia hepática.

### Inhibidores moderados de la gpP

La administración concomitante de 300 mg de aliskiren con 200 mg de ketoconazol o 240 mg de verapamilo dio lugar a un aumento del 76% o 97%, respectivamente, de la AUC de aliskiren. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con inhibidores moderados de la gpP tales como ketoconazol o verapamilo (ver sección 4.5).

### Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

### Estenosis de la arteria renal e hipertensión renovascular

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

### Efectos metabólicos y endocrinos

La terapia con tiazidas puede perjudicar la tolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. Durante la terapia con tiazidas puede aparecer una diabetes mellitus latente. Hasta la fecha, no se dispone de datos de ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar la seguridad de Rasilez HCT en pacientes diabéticos.

Aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos se han asociado con la terapia con diuréticos tiazídicos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

## General

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

Como cualquier otro agente antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, si bien son más probables en pacientes con antecedentes de este tipo. Con el uso de diuréticos tiazídicos se ha notificado exarcepción o activación del lupus eritematoso sistémico.

## Excipientes

Rasilez HCT contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Rasilez HCT contiene almidón de trigo. Es adecuado para personas con enfermedad celíaca. Los pacientes con alergia al trigo (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.

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

*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, laxantes, amfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, corticosteroides, ACTH, y derivados del ácido salicílico). En cambio, en base a la experiencia de uso con otros medicamentos que inhiben el sistema renina-angiotensina (RAS), el uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (p. ej. heparina sódica) puede provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. En pacientes de riesgo se recomienda una adecuada monitorización del potasio sérico (ver secciones 4.4 y 4.8).

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

*Otros agentes antihipertensivos:* El efecto antihipertensivo de Rasilez HCT puede aumentar con el uso concomitante de otros agentes antihipertensivos.

## Información adicional sobre las interacciones de aliskiren

No se conocen interacciones clínicamente relevantes de aliskiren con medicamentos utilizados frecuentemente en el tratamiento de la hipertensión o la diabetes.

En ensayos clínicos de farmacocinética con aliskiren se han estudiado los siguientes compuestos: acenocumarol, atenolol, celecoxib fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, isosorbida-5-mononitrato, irbesartán, digoxina, ramipril, valsartán, metformina, amlodipino, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. No se han identificado interacciones clínicamente relevantes. Como resultado, no es necesario un ajuste de dosis de aliskiren o de estos medicamentos administrados concomitantemente.

*Interacciones con la glicoproteína P:* 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 potentes de la gpP:* Un ensayo de interacción de fármacos a dosis única en voluntarios sanos, mostró que ciclosporina (200 y 600 mg) aumenta la  $C_{max}$  de 75 mg de aliskiren 2,5 veces, aproximadamente, y la 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).

*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, de la 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).

*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%.

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

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

*Furosemida:* Cuando aliskiren se administró concomitantemente con furosemida, se redujo el AUC y la  $C_{max}$  de furosemida en un 28% y un 49%, respectivamente. Por ello se recomienda que se monitoricen los efectos de furosemida cuando se inicia o se modifica el tratamiento para evitar la posible utilización subóptima en casos de hipervolemia.

*Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):* Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren administrado concomitantemente con AINEs puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por ello, se requiere precaución al combinar aliskiren con AINEs, especialmente en pacientes de edad avanzada.

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

*Interacción con alimentos:* Se ha demostrado que las comidas con un alto contenido en grasa reducen la absorción de aliskiren de forma significativa.

### Información adicional sobre las interacciones con hidroclorotiazida

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

*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.

*Alcohol:* Puede producirse una potenciación de la hipotensión ortostática.

*Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulinas):* Puede ser necesario un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético (ver sección 4.4).

*Colestiramina y resinas de colestipol:* La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico

*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).

*AINEs:* La administración de un AINE puede reducir en algunos pacientes los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos.

*Aminas presoras (p. ej. noradrenalina):* El efecto de las aminas presoras puede disminuir.

*Medicamentos antigotosos:* Puede ser necesario un ajuste de dosis de la medicación uricosúrica ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

*Sales de calcio:* Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en suero debido a una excreción reducida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio o medicamentos ahorradores de calcio (p. ej. tratamiento con vitamina D), deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y como corresponda se ajustarán las dosis de calcio.

*Derivados del curare (p. ej. tubocurarina):* La hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes.

*Otras interacciones:* Las tiazidas pueden potenciar el efecto hiperglucémico de beta-bloqueantes y diazóxido. Los agentes anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperiden) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas al reducir la motilidad gastrointestinal y la velocidad del vaciado gástrico. Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por amantadita. Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

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

### Embarazo

No existen datos sobre la utilización de aliskiren en mujeres embarazadas. Aliskiren no fue teratogénico en ratas o conejos (ver sección 5.3). Otras sustancias que actúan directamente sobre el SRA se han asociado con graves malformaciones fetales y letalidad neonatal cuando se han utilizado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Una exposición prolongada a las tiazidas durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen de plasma materno así como el flujo sanguíneo uteroplacentario, lo cual puede originar una isquemia feto-placentaria y retrasos en el crecimiento. Además, en neonatos se han notificado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia tras la exposición a corto plazo.

No se han realizado ensayos clínicos específicos con esta asociación, por ello Rasilez HCT no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo o en mujeres que planeen quedarse embarazadas y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3). Con antelación a la planificación de un embarazo, debe efectuarse un cambio a un tratamiento alternativo adecuado. Si se detecta un embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse la administración de Rasilez HCT lo antes posible.

#### Lactancia

Rasilez HCT está contraindicado durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3). Se desconoce si aliskiren se excreta en la leche materna. Aliskiren se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia. Las tiazidas aparecen en la leche materna y pueden inhibir el periodo de lactancia. Pueden producir efectos biológicos adversos que incluyen hipopotasemia, hemólisis (defecto en la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)) e hipersensibilidad debida a las propiedades de las sulfonamidas.

### **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. Es improbable que Rasilez HCT afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareos o fatiga asociados al tratamiento con antihipertensivos.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Combinación de aliskiren/hidroclorotiazida

La seguridad de Rasilez HCT se ha evaluado en 9 ensayos clínicos con más de 3.900 pacientes, que incluyeron más de 700 tratados durante más de 6 meses, y 190 durante más de 1 año. La incidencia de reacciones adversas no se asoció con el sexo, edad, índice de masa corporal, raza u origen étnico. El tratamiento con Rasilez HCT a dosis de hasta 300 mg/25 mg tuvo una incidencia global de reacciones adversas similar a placebo. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la discontinuación del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define 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.

<b>Trastornos gastrointestinales</b>
--------------------------------------

Frecuentes:                      Diarrea
--

*Diarrea:* La diarrea es una reacción adversa de aliskiren relacionada con la dosis. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de diarrea en los pacientes tratados con Rasilez HCT fue un 1,3% en comparación a un 1,4% para los pacientes tratados con aliskiren o un 1,9% para los tratados con hidroclorotiazida.

*Niveles séricos de potasio:* En un amplio ensayo clínico controlado con placebo muchos pacientes experimentaron un efecto aproximado al equilibrio entre los efectos opuestos de aliskiren (150 mg o 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) sobre el potasio sérico. En otros pacientes, pudo prevalecer un efecto o el otro. En pacientes a riesgo debe realizarse determinaciones periódicas del potasio sérico a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### Información adicional sobre los componentes individuales

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

### Aliskiren

El tratamiento con aliskiren a dosis de hasta 300 mg día lugar a una incidencia global de reacciones adversas similar a la de placebo. Las reacciones adversas fueron en general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

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.

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Poco frecuentes:	Hiperpotasemia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Diarrea
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes:	Erupción
Raras:	Angioedema
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes:	Insuficiencia renal aguda, deterioro de la función renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Poco frecuentes:	Edema periférico
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Raras:	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito
Raras:	Aumento de la creatinina en sangre

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

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 SRA (inhibidores de la ECA y ARA II).

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

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

*Niveles séricos de potasio:* En pacientes con hipertensión esencial tratados con aliskiren en monoterapia, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron pequeños y poco frecuentes (0,9% comparado con 0,6% en el grupo placebo). Sin embargo, en un ensayo clínico en que aliskiren se usó en combinación con un IECA en pacientes diabéticos, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron frecuentes (5,5%). Por tanto, como con cualquier agente que actúe sobre el SRA, se recomienda el control rutinario de los electrolitos y de la función renal en los pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal o insuficiencia cardiaca.

En la experiencia post-comercialización, se ha notificado disfunción renal y casos de insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ver sección 4.4). También ha habido notificaciones de edema periférico y aumento de la creatinina en sangre.

### Hidroclorotiazida

Las reacciones adversas (independientemente de su relación con el medicamento) notificadas con la administración de hidroclorotiazida en monoterapia incluyen:

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuencia no conocida:	Anemia aplásica, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuencia no conocida:	Depresión, alteraciones del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuencia no conocida:	Inquietud, aturdimiento, vértigo, parestesia, mareos
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuencia no conocida:	Visión borrosa pasajera, xantopsia
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuencia no conocida:	Arritmias cardíacas
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuencia no conocida:	Hipotensión postural
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuencia no conocida:	Distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuencia no conocida:	Pancreatitis, anorexia, diarrea, estreñimiento, irritación gástrica, sialadenitis, pérdida de apetito
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuencia no conocida:	Ictericia (ictericia colestática intrahepática)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuencia no conocida:	Reacciones anafilácticas, necrosis epidérmica tóxica, angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea), reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, reacciones de fotosensibilidad, erupción, urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuencia no conocida:	Debilidad, espasmos musculares
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuencia no conocida:	Nefritis intersticial, disfunción renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuencia no conocida:	Fiebre
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuencia no conocida:	Desequilibrio electrolítico, incluyendo hipopotasemia e hiponatremia (ver sección 4.4), hiperuricemia, glucosuria, hiperglucemia, aumentos del colesterol y triglicéridos

## 4.9 Sobredosis

No se dispone de información sobre el tratamiento de una sobredosis con Rasilez HCT. La manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de un inhibidor de la renina (aliskiren) con diuréticos (hidroclorotiazida), código ATC C09XA52

Rasilez HCT combina dos compuestos antihipertensivos para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial. Aliskiren pertenece al grupo de los inhibidores directos de la renina e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias con un mecanismo de acción complementario proporciona un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes por separado.

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

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 (12 meses) y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal y origen étnico.

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. 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 6 meses de duración en 599 pacientes con hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía, en el que todos recibían losartán 100 mg y terapia antihipertensiva optimizada de base, la adición de 300 mg de aliskiren redujo en un 20% frente a placebo del cociente albúmina/creatinina en orina (UACR), p. ej. de 58 mg/mmol a 46 mg/mmol. La proporción de pacientes que presentaron una reducción de la UACR de al menos un 50% desde el valor basal al *endpoint* fue un 24,7% y 12,5% para aliskiren y placebo, respectivamente. En ausencia de un efecto sobre la presión arterial, no se ha establecido la relevancia clínica de una reducción en la UACR. Aliskiren no afectó a las concentraciones séricas de creatinina pero estuvo asociado a un aumento de la frecuencia (4,2% frente 1,9% para placebo) de las concentraciones séricas de potasio ( $\geq 6,0$  mmol/l), si bien esto no fue estadísticamente significativo.

En un ensayo clínico de 3 meses de duración en 302 pacientes con insuficiencia cardiaca leve estable, en el que todos recibían una terapia estándar para la insuficiencia cardiaca estable, la adición de 150 mg de aliskiren fue bien tolerada. Los niveles de péptido natriurético tipo B (BNP) disminuyeron en un 25% en el brazo con aliskiren en comparación con placebo. Sin embargo, se desconoce la significancia clínica de esta reducción.

Se dispone de estudios de tratamientos de combinación de aliskiren añadido al diurético hidroclorotiazida, el IECA ramipril, el bloqueante de canales de calcio amlodipino, el antagonista de los receptores de angiotensina valsartán y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron eficaces y bien toleradas.

#### 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  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , compitiendo por el lugar del  $\text{Cl}^-$ , 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.

#### Aliskiren/hidroclorotiazida

Más de 3.900 pacientes hipertensos recibieron Rasilez HCT una vez al día en ensayos clínicos.

En pacientes hipertensos, la administración de Rasilez HCT una vez al día proporcionó reducciones dependientes de la dosis en la presión sistólica y diastólica, que se mantuvieron durante las 24 horas del intervalo de dosificación. El efecto antihipertensivo se manifiesta ampliamente en 1 semana y el efecto máximo generalmente se observa en 4 semanas. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal u origen étnico. El efecto antihipertensivo de una dosis única de la combinación se mantuvo durante 24 horas. Tras la retirada del tratamiento con aliskiren (aliskiren con o sin hidroclorotiazida añadida), el retorno de la presión arterial al valor basal fue gradual (3-4 semanas) sin evidencias de efecto rebote.

Rasilez HCT se estudió en un ensayo controlado con placebo que incluyó 2.762 pacientes hipertensos con una presión diastólica  $\geq 95$  mmHg y  $< 110$  mmHg (valor basal medio de la presión arterial de 153,6/99,2 mmHg). En este estudio, Rasilez HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones dosis dependientes de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 17,6/11,9 mmHg a 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, en comparación a 7,5/6,9 mmHg con placebo. Las mayores reducciones de la presión arterial con estas dosis de combinación fueron también significativamente mayores que las respectivas dosis de aliskiren e hidroclorotiazida administradas por separado. La combinación de aliskiren e hidroclorotiazida neutralizó el aumento reactivo de ARP causado por hidroclorotiazida.

Cuando se administró en pacientes hipertensos con presión arterial marcadamente elevada (presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 100$  mmHg), Rasilez HCT a dosis desde 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg administrado sin haber sido titulado a partir de la monoterapia mostró unas tasas de control de la presión arterial diastólica/sistólica significativamente mayores ( $< 140/90$  mmHg) al compararlas con las de las respectivas monoterapias. En esta población, Rasilez HCT a dosis de 150 mg/12,5 mg hasta 300 mg/25 mg proporcionó una reducción de la presión sistólica/diastólica dosis dependiente de 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg, las cuales fueron significativamente superiores que las respectivas monoterapias. La seguridad de la terapia de combinación fue similar a la de las respectivas monoterapias a pesar de la gravedad de la hipertensión o la presencia o ausencia de riesgo cardiovascular. La hipotensión y las reacciones adversas relacionadas fueron poco frecuentes con el tratamiento de combinación, sin aumento de la incidencia en pacientes de edad avanzada.

En un estudio en 880 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada a un tratamiento con 300 mg de aliskiren, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 15,8/11,0 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 300 mg de aliskiren. En un estudio con 722 pacientes randomizados que no respondían de forma adecuada al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida, la combinación de aliskiren/hidroclorotiazida a dosis de 300 mg/25 mg dio lugar a reducciones de la presión sistólica/diastólica de 16,78/10,7 mmHg, las cuales fueron significativamente mayores que con la monoterapia con 25 mg de hidroclorotiazida.

En otro ensayo clínico, la eficacia y seguridad de Rasilez HCT fue también evaluada en 489 pacientes hipertensos obesos que no respondieron al tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida (valor basal de la presión sistólica/diastólica de 149,4/96,8 mmHg). En esta población difícil de tratar, Rasilez HCT proporcionó a una reducción de la presión arterial (sistólica/diastólica) de 15,8/11,9 mmHg en comparación con 15,4/11,3 mmHg para irbesartán/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg para amlodipino/hidroclorotiazida y 8,6/7,9 mmHg para la monoterapia con hidroclorotiazida, con similar perfil de seguridad que la monoterapia con hidroclorotiazida.

En un estudio en 183 pacientes randomizados con hipertensión grave (presión arterial diastólica media en posición sentada  $\geq 105$  y  $< 120$  mmHg), el régimen de tratamiento con aliskiren con la adición opcional de 25 mg de hidroclorotiazida mostró ser seguro y eficaz en la reducción de la presión arterial.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### 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%. Tras la administración de una dosis única diaria, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5-7 días; dichas concentraciones son aproximadamente el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

#### Distribución

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

### Metabolismo y eliminación

La semivida de eliminación es de aproximadamente 40 horas (rango 34-41 horas). Aliskiren se elimina principalmente inalterado con las heces (recuperación de la dosis radioactiva oral = 91%). 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 ligeramente 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. No se han identificado los mecanismos responsables de la desviación de la proporcionalidad de dosis. Un posible mecanismo es la saturación de los transportadores en el lugar de la absorción o en la vía del aclaramiento hepatobiliar.

### Hidroclorotiazida

#### Absorción

La absorción de hidroclorotiazida, tras una dosis oral, es rápida ( $T_{max}$  en unas 2 h), con unas características de absorción similares para las formulaciones en suspensión y comprimidos. La biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida tras la administración oral es del 60-80%. Se ha observado que la administración concomitante con comida puede tanto aumentar como disminuir la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. La magnitud de estos efectos es pequeña y tiene poca importancia clínica.

#### 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.

### Metabolismo y eliminación

Tras la administración oral, > 95% de la dosis absorbida excretada en la orina en forma inalterada. La distribución y la cinética de eliminación han sido generalmente descritas mediante una función biexponencial, con una vida media terminal de 6-15 h.

### Linealidad

El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. La cinética de la hidroclorotiazida no se modifica por la administración repetida y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día.

### Aliskiren/hidroclorotiazida

Tras la administración por vía oral de los comprimidos de Rasilez HCT, las concentraciones plasmáticas medias se alcanzan en 1 hora para aliskiren y en 2,5 horas para hidroclorotiazida.

La velocidad y extensión de la absorción de Rasilez HCT son equivalentes a la biodisponibilidad de aliskiren e hidroclorotiazida cuando se administran como monoterapias individuales. Para Rasilez HCT se observó un efecto con los alimentos similar al observado con las monoterapias individuales.

### Características en pacientes

Rasilez HCT ha mostrado ser efectivo como tratamiento antihipertensivo eficaz que se administra una vez al día en pacientes adultos, independientemente del sexo, edad, índice de masa corporal y origen étnico.

La farmacocinética de aliskiren e hidroclorotiazida no está significativamente afectada en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada. En consecuencia, no se requiere un ajuste de la dosis inicial de Rasilez HCT en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se dispone de datos en

pacientes con insuficiencia hepática grave tratados con Rasilez HCT. Sin embargo, debido al componente hidroclorotiazida, Rasilez HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (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). No se dispone de datos de Rasilez HCT en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sin embargo, 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. Por ello, Rasilez HCT esta contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGF < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

No es necesario un ajuste de la dosis inicial de Rasilez HCT en pacientes de edad avanzada.

No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

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

Los estudios farmacológicos de seguridad con aliskiren 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. No se detectó potencial carcinogénico de aliskiren en un estudio de 2 años en ratas ni en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos. 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. Aliskiren estuvo desprovisto de cualquier potencial mutagénico, toxicidad embriofetal o teratogenicidad. La fertilidad, desarrollo prenatal y desarrollo postnatal no estuvieron afectados en ratas.

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

Los hallazgos observados en los estudios de toxicidad de 2 y 13 semanas fueron consistentes con los observados previamente con las respectivas monoterapias de aliskiren e hidroclorotiazida. No se observaron hallazgos nuevos o inesperados con relevancia para la administración en humanos. Durante los estudios de toxicidad de 13 semanas en ratas se observó un aumento de la vacuolización celular de la zona glomerulosa de la glándula adrenal. Este hallazgo se observó en animales tratados con hidroclorotiazida pero no en los que recibieron solamente aliskiren o el vehículo. No hubo evidencia de que este hallazgo se potenciara con la combinación aliskiren/hidroclorotiazida, ya que solo se evidenció un mínimo incremento en la intensidad en todos los animales.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Crospovidona

Lactosa monohidrato

Almidón de trigo

Povidona

Estearato de magnesio

Sílice coloidal anhidra

Talco

Recubrimiento:

Talco

Hipromelosa

Macrogol

Dióxido de titanio (E171)

Rojo óxido de hierro (E172)

Amarillo óxido de hierro (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

24 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 de PA/Alu/PVC - Alu:

Envases unitarios con 7, 14, 28, 30, 50 o 56 comprimidos.

Envases múltiples con 90, 98 o 280 comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:

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

Envases unitarios (blíster unidosis perforado) con 56 x 1 comprimidos.

Envases múltiples con 280 comprimidos.

Envases múltiples (blíster unidosis perforado) con 98 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases o dosis.

## **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/1/08/491/061-080

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

16.01.2009

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

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

## **ANEXO II**

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
  
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

## **A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN 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  
IT-80058 Torre Annunziata/NA  
Italia

## **B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

### **• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

### **• OTRAS CONDICIONES**

#### Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, incluido en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

#### Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 4.0 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos

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

## **A. ETIQUETADO**

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/010	7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/011	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/012	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/013	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/014	50 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/015	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/016	56 comprimidos recubiertos con película (56x1; blíster unidosis perforado)
EU/1/08/491/017	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/018	98 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/001	7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/002	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/003	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/004	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/005	50 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/006	56 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

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

**BLISTERS (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)**

**BLÍSTER (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/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

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/020	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)
EU/1/08/491/019	98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidos perforado)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/009	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)
EU/1/08/491/007	90 comprimidos recubiertos con película (3x30)
EU/1/08/491/008	98 comprimidos recubiertos con película (2x49)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/019	98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidosis perforado)
EU/1/08/491/020	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/008	98 comprimidos recubiertos con película (2x49)
EU/1/08/491/009	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)
EU/1/08/491/007	90 comprimidos recubiertos con película (3x30)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/030	7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/031	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/032	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/033	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/034	50 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/035	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/036	56 comprimidos recubiertos con película (56x1; blíster unidosis perforado)
EU/1/08/491/037	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/038	98 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/021	7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/022	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/023	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/024	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/025	50 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/026	56 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

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

**BLISTERS (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)**

**BLÍSTER (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/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

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/040	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)
EU/1/08/491/039	98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidos perforado)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/029	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)
EU/1/08/491/027	90 comprimidos recubiertos con película (3x30)
EU/1/08/491/028	98 comprimidos recubiertos con película (2x49)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/039	98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidosos perforado)
EU/1/08/491/040	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/028	98 comprimidos recubiertos con película (2x49)
EU/1/08/491/029	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)
EU/1/08/491/027	90 comprimidos recubiertos con película (3x30)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/050	7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/051	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/052	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/053	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/054	50 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/055	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/056	56 comprimidos recubiertos con película (56x1; blíster unidosis perforado)
EU/1/08/491/057	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/058	98 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/041	7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/042	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/043	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/044	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/045	50 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/046	56 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

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

**BLISTERS (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)**

**BLÍSTER (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/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

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/060	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)
EU/1/08/491/059	98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidos perforado)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/049	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)
EU/1/08/491/047	90 comprimidos recubiertos con película (3x30)
EU/1/08/491/048	98 comprimidos recubiertos con película (2x49)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/059	98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidosis perforado)
EU/1/08/491/060	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/048	98 comprimidos recubiertos con película (2x49)
EU/1/08/491/049	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)
EU/1/08/491/047	90 comprimidos recubiertos con película (3x30)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/070	7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/071	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/072	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/073	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/074	50 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/075	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/076	56 comprimidos recubiertos con película (56x1; blíster unidosis perforado)
EU/1/08/491/077	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/078	98 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/061	7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/062	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/063	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/064	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/065	50 comprimidos recubiertos con película
EU/1/08/491/066	56 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

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

**BLISTERS (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)**

**BLÍSTER (CALENDARIO) (PVC/PCTFE O PA/ALU/PVC)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/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

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/080	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)
EU/1/08/491/079	98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidos perforado)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/069	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)
EU/1/08/491/067	90 comprimidos recubiertos con película (3x30)
EU/1/08/491/068	98 comprimidos recubiertos con película (2x49)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/079	98 comprimidos recubiertos con película (2x49; blíster unidos perforado)
EU/1/08/491/080	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
Aliskiren/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y almidón de trigo.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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/1/08/491/068	98 comprimidos recubiertos con película (2x49)
EU/1/08/491/069	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)
EU/1/08/491/067	90 comprimidos recubiertos con película (3x30)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

**Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película**  
Aliskiren/hidroclorotiazida

### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Rasilez HCT y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Rasilez HCT
3. Cómo tomar Rasilez HCT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rasilez HCT
6. Información adicional

## **1. QUÉ ES RASILEZ HCT Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Los comprimidos de Rasilez HCT contienen dos sustancias activas llamadas aliskiren e hidroclorotiazida. Las dos sustancias ayudan a controlar la presión arterial alta (hipertensión).

Aliskiren es una sustancia que pertenece a una nueva clase de medicamentos llamados inhibidores de la renina. Éstos reducen la cantidad de angiotensina II que el organismo puede producir. La angiotensina II causa un estrechamiento de los vasos sanguíneos, lo que aumenta la presión arterial. La reducción de los niveles de angiotensina II permite que los vasos sanguíneos se relajen, lo que disminuye la presión arterial.

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

Rasilez HCT se utiliza para tratar la presión arterial alta.

## **2. ANTES DE TOMAR RASILEZ HCT**

### **No tome Rasilez HCT**

- si es alérgico (hipersensible) a aliskiren o 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 Rasilez HCT. Si cree que puede ser alérgico, no tome Rasilez HCT y pida consejo a su médico.
- si alguna vez ya ha experimentado angioedema (dificultad al respirar, o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua) al tomar aliskiren.
- si se encuentra entre el tercer y noveno mes del embarazo.
- si esta dando el pecho.
- si tiene problemas graves de hígado o riñón.
- si el nivel de potasio o sodio de su sangre es demasiado bajo a pesar del tratamiento, o si el nivel de calcio de su sangre es demasiado alto a pesar del tratamiento.
- si está tomando ciclosporina (un medicamento utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo de un órgano o para otras enfermedades, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica), itraconazol (un medicamento para tratar las infecciones por hongos) o quinidina (un medicamento utilizado para corregir el ritmo cardiaco).

**Si se encuentra en alguna de estas situaciones, no tome Rasilez HCT e informe a su médico.**

### **Tenga especial cuidado con Rasilez HCT**

- si sufre de problemas de riñón, incluyendo si ha sido sometido a un transplante de riñón.
- si sufre de problemas de hígado.
- si sufre de problemas de corazón.
- si experimenta angioedema (dificultad al respirar, o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua).
- si tiene diabetes (azúcar en sangre elevado).
- si tiene gota (ácido úrico elevado sintomático).
- si tiene un alto nivel de colesterol o triglicéridos en sangre.
- si tiene un bajo nivel de potasio, sodio o magnesio en sangre o un alto nivel de calcio en sangre.
- si sufre una enfermedad llamada lupus eritematoso (también llamada “lupus” o “LES”).
- si sufre alergia o asma.
- si sigue una dieta baja en sal.
- si presenta signos o síntomas tales como sed anormal, boca seca, debilidad generalizada, somnolencia, dolor muscular o calambres, náuseas, vómitos, o latido del corazón anormalmente rápido que puede indicar un efecto excesivo de la hidroclorotiazida (contenida en Rasilez HCT).

**Informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.**

No se recomienda el uso de Rasilez HCT en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad.

### **Uso de otros medicamentos**

**Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.**

Es especialmente importante informar a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos que contienen litio, utilizado para tratar algunos tipos de enfermedades psiquiátricas.
- suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio o medicamentos ahorradores de potasio.
- otros diuréticos.
- algunos laxantes.
- medicamentos para tratar la gota.
- suplementos terapéuticos de vitamina D.
- medicamentos para controlar el ritmo cardiaco.
- medicamentos para tratar la diabetes (agentes orales o insulinas).

- medicamentos para reducir la presión arterial.
- esteroides.
- medicamentos para tratar el cáncer.
- cierto tipo de medicamentos para tratar el dolor llamados medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- medicamentos para la artritis.

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

- furosemida, un medicamento que pertenece al grupo de medicamentos conocidos como diuréticos que se utiliza para aumentar la cantidad de orina.
- algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones, tales como ketoconazol, amfotericina o penicilina G.
- verapamilo, un medicamento utilizado para disminuir la tensión arterial, corregir el ritmo cardíaco o tratar una angina de pecho.

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

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

**Embarazo y lactancia**

No tome Rasilez HCT si está embarazada. Es importante que informe a su médico inmediatamente si piensa que pueda estar embarazada o planea quedarse embarazada. No dé el pecho si está tomando Rasilez HCT.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

**Conducción y uso de máquinas**

Como con muchos otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta, este medicamento puede hacer que se sienta mareado. Si experimenta este síntoma, no conduzca o utilice herramientas o máquinas.

**Información importante sobre algunos de los componentes de Rasilez HCT**

Rasilez HCT contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Rasilez HCT contiene almidón de trigo. Es adecuado para personas con enfermedad celíaca. Los pacientes con alergia al trigo (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.

**3. CÓMO TOMAR RASILEZ HCT**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Rasilez HCT indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal de Rasilez HCT es un comprimido al día. Trague el comprimido entero con un poco de agua. Debe tomar Rasilez HCT con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe tomar Rasilez HCT junto con zumo de pomelo. Durante su tratamiento, su médico puede ajustar su dosis dependiendo de la respuesta de su presión arterial.

Rasilez HCT puede haberle sido recetado porque su tratamiento anterior no disminuyó suficientemente su presión arterial. Si este es el caso, su médico le explicará como cambiar de aquel tratamiento a Rasilez HCT.

**Si toma más Rasilez HCT del que debiera**

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

### **Si olvidó tomar Rasilez HCT**

Si olvidó tomar una dosis de este medicamento, tómela en cuanto lo recuerde y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Sin embargo, si ya casi es hora de tomar la siguiente dosis, tome sólo el siguiente comprimido a la hora habitual. **No tome** una dosis doble (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 normales. Es muy importante que tome este medicamento exactamente como le ha indicado su médico para obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de efectos adversos. Mantenga las visitas con su médico aunque se encuentre bien.

**Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.**

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

Estos efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, las cuáles se definen a continuación:

- muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
- frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
- poco frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes
- raros: afectan a entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes
- muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
- no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Los efectos adversos observados en ensayos clínicos con pacientes tratados con Rasilez HCT fueron:

- **Frecuentes:** Diarrea

Como para cualquier combinación de dos sustancias activas, no pueden excluirse los efectos adversos asociados a cada uno de los componentes individuales.

Aliskiren:

En pacientes que tomen sólo aliskiren, además de los efectos adversos mencionados anteriormente también se han observado erupción cutánea, problemas de riñón, hinchazón de manos, tobillos o pies (edema periférico) (poco frecuentes), angioedema (dificultad al respirar, o tragar, o hinchazón de la cara, manos y pies, ojos, labios y/o lengua) y aumento de los niveles de creatinina en sangre (raros).

Hidroclorotiazida:

El otro componente de Rasilez HCT (hidroclorotiazida) raramente se ha asociado con otros efectos adversos más graves que afectan principalmente a la sangre, la piel o los riñones.

Aunque estos efectos adversos no se han observado con Rasilez HCT, no puede excluirse la aparición de tales efectos adversos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE RASILEZ HCT**

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

No utilice Rasilez HCT después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Rasilez HCT

- Cada comprimido recubierto con película de Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Los demás componentes son: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidrato, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, talco, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio (E171).
- Cada comprimido recubierto con película de Rasilez HCT 150 mg/25 mg contiene 150 mg de aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida. Los demás componentes son: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidrato, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, talco, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio (E171), rojo óxido de hierro (E172), amarillo óxido de hierro (E172).
- Cada comprimido recubierto con película de Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg contiene 300 mg aliskiren (como hemifumarato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Los demás componentes son: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidrato, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, talco, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio (E171), rojo óxido de hierro (E172), negro óxido de hierro (E172).
- Cada comprimido recubierto con película de Rasilez HCT 300 mg/25 mg contiene 300 mg aliskiren (como hemifumarato) y 25 mg de hidroclorotiazida. Los demás componentes son: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidrato, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, talco, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio (E171), rojo óxido de hierro (E172), amarillo óxido de hierro (E172).

### Aspecto de Rasilez HCT y contenido del envase

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película ovalados, de color blanco, marcados con “LCI” en una cara y “NVR” en la otra.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película ovalados, de color amarillo pálido, marcados con “CLL” en una cara y “NVR” en la otra.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película ovalados, de color blanco violáceo, marcados con “CVI” en una cara y “NVR” en la otra.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo claro, marcados con “CVV” en una cara “NVR” en la otra.

Rasilez HCT esta disponible en envases con 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, o 98 comprimidos.

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

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase o dosis.

### 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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma GmbH  
Tél/Tel: +49 911 273 0

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 550 8888

**Portugal**

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

**România**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Lietuva**

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

**Este prospecto ha sido aprobado en**

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